

М. Ц. РОБЕРТ-НИКУ

ХИМИЯ  
И ТЕХНОЛОГИЯ  
ХИМИКО-  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
ПРЕПАРАТОВ

---

МЕДГИЗ - 1954



При обнаружении полиграфического брака в экземпляре покупатель имеет право обменять данный экземпляр в Книготорге (независимо от времени и места его покупки). В случае отсутствия исправного экземпляра для замены Книготорг обязан возместить покупателю номенклатурную стоимость данного экземпляра.

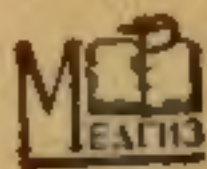


М. Ц. РОБЕРТ-НИКУ

ХИМИЯ  
И ТЕХНОЛОГИЯ  
ХИМИКО-  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
ПРЕПАРАТОВ

---

*Главным управлением учебных заведений  
Министерства здравоохранения СССР  
рекомендован в качестве учебника  
для химико-фармацевтических техникумов*



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
МЕДГИЗ 1954 МОСКВА







# ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
15	2 сверху	1,16 — 31 = 32%	1,16 — 31-32%
15	3 »	1,19 — 37 = 38%	1,19 — 37-38%
45	1 снизу	HO — SO <sub>2</sub> + ONa	HO — SO <sub>2</sub> — ONa
55	6 сверху	пара-нитрофанетол	пара-нитрофенетол
161	8 »	HC <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> OH
170	11 снизу	$\begin{array}{c} R' \\ \diagup \\ R \\ \diagdown \\ SO_3H \end{array}$	$\begin{array}{c} R' \\ \diagup \\ R - N \\ \diagdown \\ SO_3H \end{array}$
171	6 сверху	бензиледеновой	бензилиденовой
201	6 »	CHCl	CHCl <sub>3</sub>
233	формула II	$\begin{array}{c} NH \\   \end{array}$	$\begin{array}{c} NH_2 \\   \end{array}$
238	3 снизу	HO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O
310	3 сверху	В правой формуле во втором положении пропущена группа — OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
372	2 »	H <sub>2</sub> Cl — CHCl — O — C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl — CHCl — O — C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
392	3 снизу	$\xrightarrow{-6e}$	$\xrightarrow{+6e}$
392	4 »	$\begin{array}{c}   \\ O = A \\ \diagup \quad \diagdown \\ OH \quad OH \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ O = As \\ \diagup \quad \diagdown \\ OH \quad OH \end{array}$

Зак. № 1383. Химия и технология

Ввиду разнохарактерности синтетических методов органической технологии изложение предлагаемого материала представляет значительные трудности, что, без сомнения, вызвало ряд погрешностей как фактического, так и методического порядка. Поэтому автор просит читателей присылать свои замечания с указанием недочетов и пожеланий.

Большая помощь в создании первых вариантов рукописи была оказана автору коллективом преподавателей техникума и в первую очередь инженером С. И. Павловым, а также рецензентами Министерства здравоохранения СССР профессорами А. Я. Берлином и Г. И. Бразом, сделавшими много методических замечаний.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Часть первая	
Общие технологические методы производства полупродуктов	
Введение . . . . .	5
§ 1. Технология химико-фармацевтических препаратов и полупродуктов . . . . .	5
§ 2. Технологический метод, процессуальная и аппаратурная схемы производства . . . . .	7
§ 3. Методы получения полупродуктов . . . . .	10
Вопросы для повторения . . . . .	11
Глава I. Галогенирование . . . . .	12
§ 1. Галогенирование и галогенопроизводные . . . . .	12
§ 2. Хлорирующие и бромирующие средства . . . . .	13
§ 3. Реакции галогенирования . . . . .	17
§ 4. Правило вхождения заместителей . . . . .	19
§ 5. Хлорирование в ядро . . . . .	24
§ 6. Хлорирование в боковую цепь . . . . .	26
§ 7. Производство хлорбензола . . . . .	29
§ 8. Производство хлорнитротолуола . . . . .	32
Вопросы для повторения . . . . .	34
Глава II. Сульфирование . . . . .	35
§ 1. Сульфирование и сульфокислоты . . . . .	35
§ 2. Свойства сульфокислот . . . . .	36
§ 3. Механизм процесса сульфирования и гидролиза сульфокислот . . . . .	37
§ 4. Подвижность сульфогруппы . . . . .	38
§ 5. Полисульфокислоты и сульфоны . . . . .	40
§ 6. Влияние концентрации серной кислоты на процесс сульфирования и понятие о $\pi$ сульфирования . . . . .	41
§ 7. Сульфирующие средства и их применение . . . . .	42
§ 8. Хлорсульфирование и условия его проведения . . . . .	44
§ 9. Арсенирование как процесс, аналогичный сульфированию . . . . .	46
§ 10. Производство бензолсульфоната натрия . . . . .	48
§ 11. Производство гваяколсульфоната калия (тиокола) . . . . .	50
Вопросы для повторения . . . . .	52
Глава III. Гидроксילирование . . . . .	53
§ 1. Методы введения оксигруппы в ароматические соединения . . . . .	53
§ 2. Замена хлора гидроксилом . . . . .	54
§ 3. Замена сульфогруппы гидроксилом . . . . .	56
§ 4. Условия проведения щелочного плавления сульфокислот . . . . .	57



§ 5. Производство фенола . . . . .	59
Вопросы для повторения . . . . .	60
<b>Глава IV. Нитрование . . . . .</b>	<b>61</b>
§ 1. Нитрование и нитросоединения . . . . .	61
§ 2. Строение, применение и свойства нитросоединений . . . . .	62
§ 3. Механизм процесса нитрования и окислительного действия азотной кислоты . . . . .	62
§ 4. Условия проведения процесса нитрования . . . . .	64
§ 5. Нитросмесь и значение серной кислоты при нитровании . . . . .	67
§ 6. Приготовление нитрующих смесей . . . . .	67
§ 7. Производство нитробензола . . . . .	68
§ 8. Производство нитрооксибензиларсоновой кислоты . . . . .	69
Вопросы для повторения . . . . .	71
<b>Глава V. Окисление . . . . .</b>	<b>72</b>
§ 1. Понятие об окислительно-восстановительных процессах . . . . .	72
§ 2. Составление уравнений окислительных реакций . . . . .	73
§ 3. Окислители . . . . .	75
§ 4. Окисление метильной и спиртовой группы в альдегидную и карбоксильную . . . . .	82
§ 5. Получение альдегидов . . . . .	83
§ 6. Производство бензальдегида контактным окислением толуола кислородом воздуха . . . . .	84
§ 7. Производство бензальдегида окислением толуола двуокисью марганца . . . . .	87
§ 8. Получение карбоновых кислот . . . . .	88
§ 9. Производство изовалериановой кислоты . . . . .	88
§ 10. Производство пара-нитробензойной кислоты . . . . .	90
§ 11. Окислительные процессы с разрушением циклического скелета вещества . . . . .	93
Вопросы для повторения . . . . .	95
<b>Глава VI. Восстановление . . . . .</b>	<b>97</b>
§ 1. Восстановление как метод получения аминов . . . . .	97
§ 2. Восстановители и методы восстановления . . . . .	98
§ 3. Производство анилина из нитробензола . . . . .	104
§ 4. Производство пара-анизидина . . . . .	106
§ 5. Производство пара-аминофенола . . . . .	108
§ 6. Каталитическое гидрирование молекулярным водородом . . . . .	109
§ 7. Гидрирование с одновременным аминированием . . . . .	111
§ 8. Аминирование хлор- и оксипроизводных . . . . .	112
Вопросы для повторения . . . . .	114
<b>Глава VII. Диазотирование и нитрозирование . . . . .</b>	<b>116</b>
§ 1. Диазотирование, действие азотистой кислоты на амины, строение солей диазония . . . . .	116
§ 2. Свойства диазосоединений . . . . .	118
§ 3. Технологическое оформление процесса диазотирования . . . . .	120
§ 4. Реакция азосочетания . . . . .	121
§ 5. Восстановление солей диазония . . . . .	123
§ 6. Диазореакции с введением отрицательно заряженного заместителя . . . . .	124
§ 7. Диазореакции с введением положительно заряженного заместителя . . . . .	126
§ 8. Нитрозирование, нитрозосоединения, их свойства и применение . . . . .	127
§ 9. Производство диэтиламина . . . . .	129
Вопросы для повторения . . . . .	131
<b>Глава VIII. Ацилирование . . . . .</b>	<b>132</b>
§ 1. Ацилирование и этерификация . . . . .	132



§ 2. Механизм процесса ацилирования и классификация ацилированных продуктов . . . . .	132
§ 3. Применение процессов ацилирования и этерификации . . . . .	134
§ 4. Ацилирующие средства . . . . .	136
§ 5. Ацилирование углеводородного радикала . . . . .	141
§ 6. Ацилирование аминогруппы . . . . .	141
§ 7. Циклические уреиды. Получение производных барбитуровой кислоты . . . . .	147
§ 8. Бензилиденовая защита аминогруппы . . . . .	149
§ 9. Этерификация спиртового гидроксила . . . . .	149
§ 10. Производство малонового эфира . . . . .	151
§ 11. Типы реакций сложных эфиров . . . . .	153
§ 12. Этерификация фенольного гидроксила . . . . .	155
Вопросы для повторения . . . . .	157

## Глава IX. Алкилирование . . . . . 158

§ 1. Алкилирование и арилирование . . . . .	158
§ 2. Продукты алкилирования . . . . .	158
§ 3. Алкилирующие средства . . . . .	159
§ 4. Галогеноалкилы, их свойства и получение . . . . .	160
§ 5. Алкилсерные кислоты и диалкилсульфаты . . . . .	161
§ 6. Метилвый эфир бензолсульфокислоты и его производство . . . . .	162
§ 7. Алкилирование углеводородного радикала. Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты . . . . .	164
§ 8. Алкилирование аминогруппы . . . . .	167
§ 9. Производство диметил- и диэтиланилинов . . . . .	169
§ 10. Получение моноалкиламинов . . . . .	170
§ 11. Метилирование формальдегидом с муравьиной кислотой . . . . .	171
§ 12. Алкилирование спиртового гидроксила . . . . .	172
§ 13. Алкилирование фенольного гидроксила . . . . .	172
§ 14. Производство пара-нитроанизола и пара-нитрофенетола . . . . .	173
§ 15. Алкилирование фенольного гидроксила в присутствии аминогруппы . . . . .	175
Вопросы для повторения . . . . .	176

## Глава X. Конденсации и перегруппировки . . . . . 177

§ 1. Конденсации . . . . .	177
§ 2. Перегруппировки . . . . .	178
§ 3. Конденсирующие средства . . . . .	178
§ 4. Примеры реакций конденсаций . . . . .	178
§ 5. Производство ацетоуксусного эфира . . . . .	186
§ 6. Производство салициловой кислоты . . . . .	187
Вопросы для повторения . . . . .	190

## Часть вторая

### Технология синтетических лекарственных препаратов

Введение . . . . .	191
§ 1. Краткий исторический очерк развития химико-фармацевтической промышленности . . . . .	191
§ 2. Характер действия лекарственных веществ на организм . . . . .	193
§ 3. Связь между действием лекарственных соединений и их строением . . . . .	195
§ 4. Классификация синтетических лекарственных препаратов . . . . .	196
Вопросы для повторения . . . . .	197
Глава I. Наркотические и снотворные средства . . . . .	199
§ 1. Действие наркотических и снотворных средств . . . . .	199



§ 2. Хлористый этил и его получение . . . . .	200
§ 3. Хлороформ и его получение . . . . .	201
§ 4. Производство медицинского хлороформа . . . . .	203
§ 5. Хлоралгидрат и его получение . . . . .	206
§ 6. Диэтиловый эфир и его получение . . . . .	207
§ 7. Производство медицинского и наркозного эфира . . . . .	209
§ 8. Уреиды. Бромурал и его получение . . . . .	211
§ 9. Производство бромурала . . . . .	213
§ 10. Производные барбитуровой кислоты . . . . .	215
§ 11. Веронал и его получение . . . . .	215
§ 12. Производство веронала . . . . .	217
§ 13. Люминал и его получение . . . . .	218
§ 14. Производство люминала . . . . .	224
Вопросы для повторения . . . . .	229
<b>Глава II. Местноанестезирующие средства . . . . .</b>	<b>231</b>
§ 1. Действие местных анестетиков . . . . .	231
§ 2. Кокаин и его заменители . . . . .	231
§ 3. Анестезин и его получение . . . . .	233
§ 4. Новокаин и его получение . . . . .	238
Вопросы для повторения . . . . .	241
<b>Глава III. Аналгетические средства . . . . .</b>	<b>242</b>
§ 1. Действие аналгетиков . . . . .	242
§ 2. Морфин и другие алкалоиды опия . . . . .	242
§ 3. Строение и свойства алкалоидов группы морфина . . . . .	243
§ 4. Строение и свойства алкалоидов группы папаверина . . . . .	247
§ 5. Препараты, получаемые из опийных алкалоидов . . . . .	249
§ 6. Получение синтетического кодеина . . . . .	250
Вопросы для повторения . . . . .	251
<b>Глава IV. Антипиретические средства . . . . .</b>	<b>252</b>
§ 1. Действие антипиретиков . . . . .	252
§ 2. Антифебрин и его получение . . . . .	253
§ 3. Фенацетин и его получение . . . . .	253
§ 4. Производные фенилметилпиразолона . . . . .	254
§ 5. Антипирин и его получение . . . . .	255
§ 6. Пирамидон и его получение . . . . .	260
§ 7. Производство пирамидона . . . . .	264
§ 8. Салициловая кислота и ее производные . . . . .	268
§ 9. Аспирин и его получение . . . . .	269
Вопросы для повторения . . . . .	271
<b>Глава V. Возбуждающие и сердечные средства . . . . .</b>	<b>272</b>
§ 1. Действие возбуждающих средств . . . . .	272
§ 2. Кофеин и другие алкалоиды пуриновой группы . . . . .	272
§ 3. Производство метилкофеина . . . . .	274
§ 4. Производство кофеина . . . . .	278
§ 5. Камфора и ее получение . . . . .	280
§ 6. Сердечные глюкозиды . . . . .	284
Вопросы для повторения . . . . .	285
<b>Глава VI. Диуретические и противоподрагические средства . . . . .</b>	<b>286</b>
§ 1. Связь между действием мочегонных и противоподрагических средств . . . . .	286
§ 2. Теофиллин и его получение . . . . .	286
§ 3. Атофан и его получение . . . . .	288



§ 4. Производство атофана . . . . .	290
§ 5. Ртутно-салициловые препараты . . . . .	290
Вопросы для повторения . . . . .	293
<b>Глава VII. Антисептические и дезинфекционные средства . . . . .</b>	<b>294</b>
§ 1. Характер антисептического и дезинфекционного действия . . . . .	294
§ 2. Хлорамины и их получение . . . . .	297
§ 3. Иодоформ и его получение . . . . .	299
§ 4. Уротропин и его получение . . . . .	300
§ 5. Гваяколовые препараты и их получение . . . . .	303
§ 6. Салол, бензонафтол и их получение . . . . .	304
§ 7. Хинозол и его получение . . . . .	306
§ 8. Риванол и его получение . . . . .	314
§ 9. Синтомицин и схема его синтеза . . . . .	318
Вопросы для повторения . . . . .	319
<b>Глава VIII. Противомаларийные средства . . . . .</b>	<b>319</b>
§ 1. Действие противомаларийных средств . . . . .	319
§ 2. Хинин и его синтетические заменители . . . . .	322
§ 3. Плазмоцид и его получение . . . . .	325
§ 4. Производство плазмоцида . . . . .	335
§ 5. Акрихин и его получение . . . . .	340
§ 6. Производство акрихина . . . . .	351
Вопросы для повторения . . . . .	352
<b>Глава IX. Сульфаниламидные препараты . . . . .</b>	<b>352</b>
§ 1. Строение и общие свойства сульфаниламидов . . . . .	354
§ 2. Классификация сульфаниламидных препаратов . . . . .	357
§ 3. Общая схема синтеза сульфаниламидных препаратов . . . . .	359
§ 4. Белый стрептоцид и его производство . . . . .	364
§ 5. Сульфацил и его производство . . . . .	367
§ 6. Дисульфан и его производство . . . . .	368
§ 7. Сульфидин и его производство . . . . .	371
§ 8. Норсульфазол и его производство . . . . .	376
§ 9. Сульфадимезин и его производство . . . . .	381
Вопросы для повторения . . . . .	382
<b>Глава X. Препараты, содержащие мышьяк, сурьму и висмут . . . . .</b>	<b>382</b>
§ 1. Действие препаратов, содержащих мышьяк, сурьму и висмут . . . . .	382
§ 2. Соединения мышьяка и их лечебное применение . . . . .	383
§ 3. Ароматические соединения пентавалентного мышьяка . . . . .	386
§ 4. Производство атоксила . . . . .	387
§ 5. Производство нитрооксифениларсоновой кислоты . . . . .	391
§ 6. Производство осарсола . . . . .	394
§ 7. Ароматические соединения трехвалентного мышьяка . . . . .	397
§ 8. Производные арсенобензола . . . . .	401
§ 9. Производство миарсенола и новарсенола . . . . .	406
§ 10. Производные сурьмы . . . . .	407
§ 11. Производные висмута . . . . .	409
Вопросы для повторения . . . . .	410
<b>Глава XI. Гормоны и их синтетические аналоги . . . . .</b>	<b>410</b>
§ 1. Гормоны и их значение . . . . .	411
§ 2. Стероидные гормоны и их применение . . . . .	412
§ 3. Мужские половые гормоны . . . . .	441



§ 4. Женские половые гормоны . . . . .	413
§ 5: Синтетические заменители эстрогенных гормонов . . . . .	415
§ 6. Гормоны коры надпочечников . . . . .	416
Вопросы для повторения . . . . .	417
Литература к первой и ко второй частям . . . . .	417
Алфавитный указатель . . . . .	418



## ПРЕДИСЛОВИЕ

В основу настоящего руководства положен конспект лекций курса специальной технологии, который автор вел в течение ряда лет в Московском химико-фармацевтическом техникуме.

В соответствии с программой курса излагаемый материал распределен на две части.

Назначением первой части является ознакомление учащихся с основными методами технологии полупродуктов химико-фармацевтической промышленности на основе пройденных ими курсов общей и органической химии, общей химической технологии и курса процессов и аппаратов.

Вторая часть должна дать студентам представление о путях синтеза органических лекарственных препаратов, вырабатываемых нашей химико-фармацевтической промышленностью. Главное внимание здесь уделяется принципиальному оформлению технологического процесса, поскольку с регламентами отдельных производств учащиеся детально ознакомятся во время заводской производственной практики. Одновременно с этим даются краткие сведения о целевом назначении каждой группы препаратов, т. е. об их терапевтическом действии.

Такое деление курса на две части позволяет вести изложение его в логической последовательности и дает возможность учащимся использовать и обобщить ранее приобретенные знания применительно к вопросам специальной технологии.

Ввиду разнохарактерности синтетических методов органической технологии изложение предлагаемого материала представляет значительные трудности, что, без сомнения, вызвало ряд погрешностей как фактического, так и методического порядка. Поэтому автор просит читателей присылать свои замечания с указанием недочетов и пожеланий.

Большая помощь в создании первых вариантов рукописи была оказана автору коллективом преподавателей техникума и в первую очередь инженером С. И. Павловым, а также рецензентами Министерства здравоохранения СССР профессорами А. Я. Берлином и Г. И. Бразом, сделавшими много методических замечаний.



Ряд существенных указаний был дан официальными рецензентами рукописи профессорами И. Ф. Сукневичем и А. М. Григоровским.

Большая работа по редактированию рукописи и устранению имевшихся дефектов выполнена редактором книги доцентом М. Н. Кувшинским, эрудиция и многолетний опыт которого в области технологии химико-фармацевтических препаратов оказали автору существенную помощь.

Всем указанным лицам автор выражает глубокую признательность и искреннюю благодарность.

В заключение автор считает долгом поблагодарить администрацию Московского химико-фармацевтического техникума в лице его директора Х. Г. Еникеева за содействие, оказанное при издании настоящего курса.

Автор

§ 1

Химик  
ственны  
соедине  
определ  
несколь  
быть об

Тех

дукты п  
паратов  
соответс

Под

цессе си  
лов (кис  
ческого,  
получаем

Очер

такие пр  
и пр. Об  
в качестве  
более ил  
поэтому н  
мый нитро  
этилового

Таки

вого лека  
1) перераб  
вого лека

Произ

ческой пр  
общего ор  
полупроду  
анилино-к  
сочной, ре  
на химико  
нением мет

Тем не

полупроду  
лекарствен  
кислота и



## ОБЩИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОИЗВОДСТВА ПОЛУПРОДУКТОВ

### ВВЕДЕНИЕ

**§ 1. Технология химико-фармацевтических препаратов и полупродуктов.** Химико-фармацевтическими препаратами называются синтетические лекарственные вещества, представляющие собой индивидуальные химические соединения, состав и строение которых могут быть выражены обычно одной определенной химической формулой. Если в данный препарат входит несколько различных соединений, то каждое из них в свою очередь может быть обозначено определенной химической формулой.

Технология—наука, изучающая способы превращения сырья в продукты потребления. Предметом технологии химико-фармацевтических препаратов является производство синтетических лекарственных веществ из соответствующего сырья.

Под сырьем понимается то исходное вещество, которое участвует в процессе синтеза, иногда наряду с большим числом вспомогательных материалов (кислот, щелочей, растворителей и всевозможных реагентов как органического, так и минерального характера); и составляет основу молекулы получаемого соединения.

Очень редко сырьем для производства того или иного препарата служат такие простейшие вещества, как, например, бензол, спирт, уксусная кислота и пр. Обычно вещества, поступающие на химико-фармацевтические заводы в качестве исходного сырья, являются уже результатом предварительной более или менее сложной химической переработки первичного сырья и поэтому называются полупродуктами (как, например, нитробензол, получаемый нитрованием бензола, или этилацетат, образующийся при взаимодействии этилового спирта с уксусной кислотой).

Таким образом, можно сказать, что путь от исходного сырья до готового лекарственного препарата разбивается на два самостоятельных этапа: 1) переработка сырья в полупродукт и 2) получение из полупродукта готового лекарственного препарата.

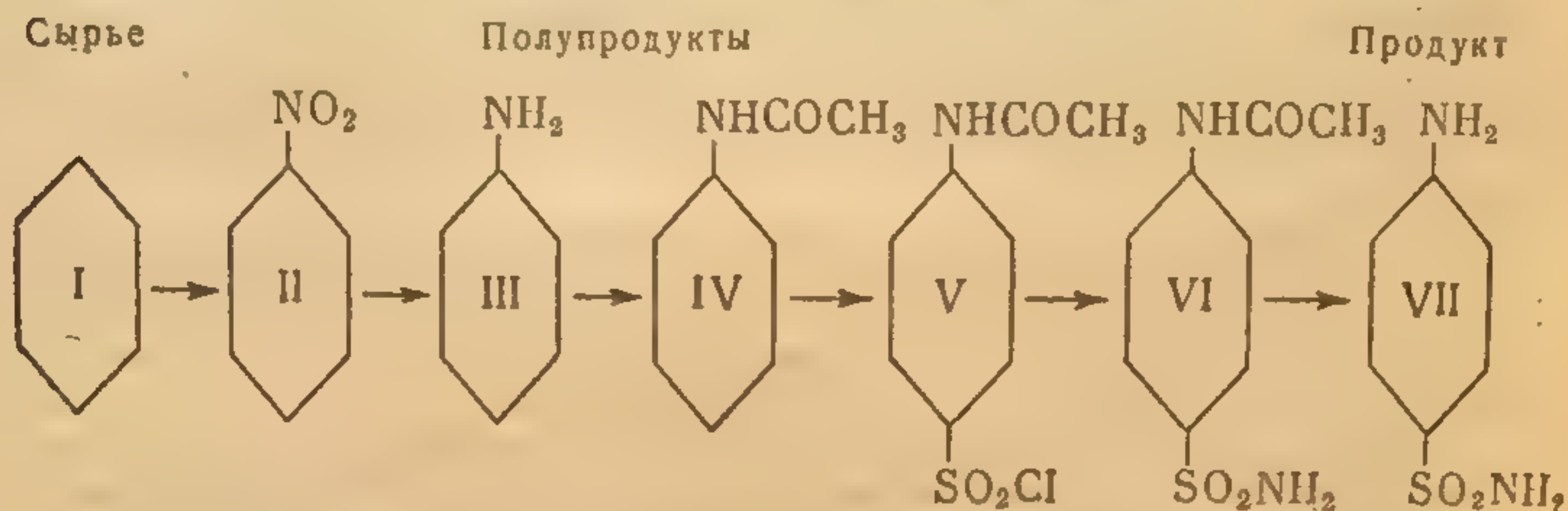
Производство полупродуктов составляет самостоятельную отрасль химической промышленности, которая характеризуется применением методов общего органического синтеза в крупных масштабах, так как одни и те же полупродукты используются в различных отраслях химической технологии: анилино-красочной, парфюмерной, химико-фармацевтической, лако-красочной, резиновой и др. Производство же лекарственных препаратов ведется на химико-фармацевтических заводах уже в меньших масштабах с применением методов тонкого органического синтеза.

Тем не менее и на химико-фармацевтических заводах производится ряд полупродуктов, которые используются затем для получения различных лекарственных препаратов. Примером могут служить пара-нитробензойная кислота и малоновый эфир, вырабатываемые химико-фармацевтической



промышленностью в значительных количествах для нужд отдельных заводов.

Сказанное можно пояснить схемой, иллюстрирующей взаимосвязь между сырьем, полупродуктами и готовым продуктом:



В качестве примера приведена схема синтеза известного лекарственного препарата—белого стрептоцида.

Сырьем для его синтеза служит бензол (I)—продукт коксования каменного угля. Из бензола на предприятиях химической промышленности последовательно вырабатывается ряд полупродуктов: нитробензол (II), анилин (III), ацетанилид (IV), каждый из которых имеет самостоятельное сырьевое значение в различных областях химической технологии. Ацетанилид поступает на химико-фармацевтические заводы в качестве сырья для производства ряда сульфаниламидных препаратов, в том числе и белого стрептоцида.

Здесь из ацетанилида вырабатываются два полупродукта: пара-ацетиламинобензолсульфохлорид (V) и пара-ацетиламинобензолсульфамид (VI). Первый служит для производства ряда сульфаниламидных препаратов, а второй является полупродуктом только для получения белого стрептоцида (VII), носящего химическое название сульфаниламид. Однако и готовый белый стрептоцид может быть лишь полупродуктом, т. е. представлять собой сырье для производства других сульфаниламидных препаратов, например, дисульфана. Поэтому довольно трудно провести резкую грань между полупродуктом—сырьем и полупродуктом—промежуточным продуктом производства, тем более что различие между ними не столько качественное, сколько количественное.

При этом очень часто какой-либо полупродукт может иметь и самостоятельное значение. Так, например, в результате простой очистки технический ацетанилид превращается в лекарственный препарат антифебрин.

Технология полупродуктов отличается от технологии лекарственных препаратов не только масштабами производства. Обычно полупродукты получают в результате ограниченного числа химических реакций, очень часто одной или двух. Анилин, например, получается из бензола в результате двух реакций—нитрования и восстановления; нитротолуол из толуола в результате одной реакции—нитрования. Как по химическому содержанию, так и по технологическому оформлению однородные методы, например, методы получения различных нитропродуктов, сходны между собой и осуществляются подчас при помощи одних и тех же реагентов и на том же оборудовании. В противоположность этому синтез лекарственных препаратов из полупродуктов, как правило, представляет собой многостадийное химическое производство, состоящее из последовательного проведения многочисленных и притом разнообразных реакций, число которых подчас исчисляется десятками.



Вследствие этого методы производства отдельных более простых полу-продуктов являются теми звеньями, сочетанием которых достигается построение более сложной молекулы готового лекарственного пре-парата.

Поэтому изучению технологических, т. е. производственных, путей синтеза сложных по составу и строению лекарственных соединений должно предшествовать детальное ознакомление с более простыми методами полу-чения отдельных полупродуктов. При этом необходимо учесть, что основой синтеза лекарственных соединений и их полупродуктов является органиче-ская химия, без ясной ориентации в положениях которой невозможно должным образом сосредоточить свое внимание и на вопросах технологи-ческого порядка.

§ 2. Технологический метод, процессуальная и аппаратная схемы производства. Как уже упоминалось, технологический процесс производства складывается из ряда стадий, иногда весьма многочисленных.

Под отдельной стадией производства подразумевается совокупность ряда технологических процессов, как химических, так и физических, приво-дящих к получению какого-либо определенного промежуточного продукта синтеза и притом обычно в результате какой-либо одной основной реакции.

Каждая стадия производства представляет собой, следовательно, одну из ступеней в изменении молекулы исходного вещества, последовательность которых приводит к получению конечного продукта.

В приведенной выше схеме синтеза белого стрептоцида (см. § 1) такими ступенями синтеза были стадии получения: из бензола—нитробензола, из нитробензола—анилина, далее—ацетанилина, пара-ацетаминобензолсуль-foxлорида, пара-ацетаминобензолсульфамида и, наконец, из последнего—белого стрептоцида.

В результате ряда последовательных стадий этого производства моле-кула исходного первичного сырья—бензола, постепенно усложняясь, при-обретает требуемое строение конечного вещества—белого стрептоцида; при этом каждая из стадий приводит к получению индивидуального полупро-дукта путем проведения какой-либо одной основной реакции (нитрования, восстановления и т. п.).

Деление сложного химического производства на отдельные стадии имеет свое отражение и в схеме организации вырабатывающего тот или иной препарат цеха, который обычно делится на ряд более или менее автономных отделений, участков или схем, назначением которых является получение отдельных полупродуктов синтеза этого препарата.

Содержание и объем работы в пределах каждой отдельной стадии состоят, как было сказано, в совокупности ряда технологических процес-сов, в каждом из которых, помимо основного вещества, принимает участие и ряд вспомогательных материалов и реагентов.

Характер и взаимосвязь технологических процессов, составляющих производственный метод, и участвующих в них материалов выявляются при рассмотрении так называемой процессуальной схемы производства.

Процессуальная схема составляется на основании данных методики производства и является схематическим изображением последовательности технологических процессов, из которых оно складывается, с указанием матери-алов, участвующих в этих процессах и получаемых в результате их прове-дения.

Графически процессуальная схема изображается в виде комбинации кружков и прямоугольников (рис. 1), связанных между собой стрелками. Прямоугольники изображают отдельные технологические процессы, назва-ния которых в них вписаны. Кружки означают сырье и полупродукты, участ-



вующие в соответствующих процессах, или продукты и отходы, получаемые при их проведении. В кружки вписаны названия материалов, а стрелки, соединяющие их с прямоугольниками, указывают поступление их на какой-либо процесс или получение в результате того или иного процесса.

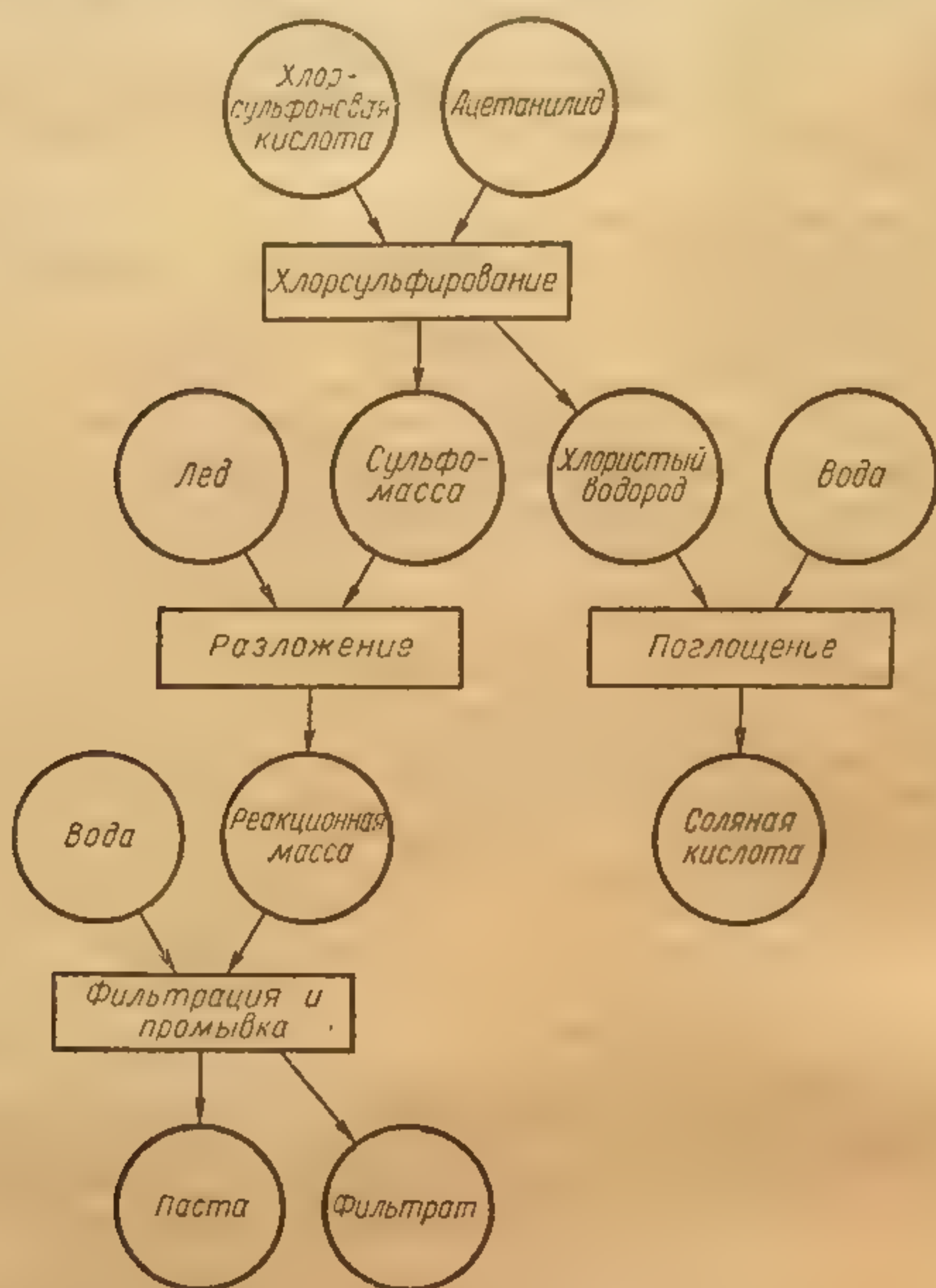


Рис. 1. Процессуальная схема производства пара-ацетаминобензолсульфохлорида.

Приведенная процессуальная схема отражает технологию одного из участков производства белого стрептоцида, а именно стадию получения пара-ацетаминосульфохлорида из ацетанилида. Как видно из схемы, эта стадия состоит из четырех технологических процессов; из них три основные, а один вспомогательный (поглощение хлористого водорода).

В первом процессе—хлорсульфировании—в качестве загружаемых материалов участвуют ацетанилид, являющийся полупродуктом синтеза белого стрептоцида, но играющий роль сырья при получении сульфохлорида (см. § 1), и хлорсульфоновая кислота.

В результате протекающей между ними химической реакции образуется жидкая сульфомасса и выделяется газообразный хлористый водород, изображенные соответствующими кружками; стрелки, связывающие кружки с прямоугольником, указывают, что поступает на процесс хлорсульфирования и что получается в результате последнего.

Наиболее часто...  
на химическом...  
быть на...  
1748 г. Р...  
государственные...  
в данном процессе...  
Далее из...  
хлорсульфирован...  
взяты хлорсульфонов...  
льда. В результате этого...  
ацетанилида, вес котор...  
равнялась сумме весов су...  
Разбавленная водой, в...  
и промывки водой, в...  
в трап, и влажный суль...  
продуктом данной стадии...  
дальнейшего синтеза бе...  
Выделившийся в резу...  
водород не выпускается...  
водой и образует соля...  
Рассмотренная проце...  
стрептоцида в простой и...  
гическое содержание дан...  
нологические процессы...  
разложение, фильтрация...  
участвующие в них мате...  
ацетанилид, хлорсульфоновая...  
рида и соляная кислота...  
Процессуальная схем...  
ратурное оформление про...  
ной схемы можно заклю...  
водства сульфохлорида...  
рования и разложения, ф...  
хлорида от разбавленной р...  
установки для поглощени...  
Однако окончательно...  
сульфохлорида из ацетани...  
ратурно-технологическо...  
1 Во всех приводимых д...  
ающие условные обозначени...



Необходимо отметить, что суммарные весовые количества поступающих на какой-либо процесс материалов и получаемых при этом продуктов должны быть на основании закона сохранения веса, открытого Ломоносовым в 1748 г., равны между собой. Таким образом, поступающие на процесс и получаемые после него количества должны быть исчерпаны относящимися к данному процессу кружками.

Далее из процессуальной схемы следует, что полученная в результате хлорсульфирования сульфомасса поступает на процесс разложения избытка взятой хлорсульфоновой кислоты, который осуществляется при помощи льда. В результате этого процесса получается разбавленная водой реакционная масса, вес которой на основании указанного выше закона должен равняться сумме весов сульфомассы и льда, поступивших на разложение.

Разбавленная реакционная масса поступает затем на процесс фильтрации и промывки водой, в результате чего получается фильтрат, спускаемый в трап, и влажный сульфохлорид в виде пасты, являющийся конечным продуктом данной стадии производства и служащий полупродуктом для дальнейшего синтеза белого стрептоцида.

Выделившийся в результате первого процесса газообразный хлористый водород не выпускается в атмосферу, а поступает на процесс поглощения водой и образует соляную кислоту—побочный продукт производства.

Рассмотренная процессуальная схема одной из стадий синтеза белого стрептоцида в простой и наглядной форме выявляет материально-технологическое содержание данного участка производства: в ней указаны все технологические процессы получения сульфохлорида (хлорсульфирование, разложение, фильтрация и промывка и улавливание отходящего газа) и все участвующие в них материалы, исходное сырье и конечный продукт (ацетанилид, хлорсульфоновая кислота, вода, лед, фильтрат, паста сульфохлорида и соляная кислота).

Процессуальная схема до некоторой степени предопределяет даже аппаратное оформление производственного процесса. На основании приведенной схемы можно заключить, что для практического осуществления производства сульфохлорида необходима установка реакторов для хлорсульфирования и разложения, фильтровальной аппаратуры для отделения сульфохлорида от разбавленной реакционной массы и его промывки и абсорбционной установки для поглощения хлористого водорода водой.

Однако окончательное представление об оборудовании производства сульфохлорида из ацетанилида можно получить лишь из специальной аппаратурно-технологической схемы<sup>1</sup>, которая указывает не только типы уста-

<sup>1</sup> Во всех приводимых далее аппаратурно-технологических схемах приняты следующие условные обозначения:





навливаемого оборудования, но и относительное высотное расположение его, степень использования самотека при перемещении материалов, способ их подачи и загрузки в аппараты (рис. 2).

Таким образом, ясное представление о технологическом методе какого-либо производства можно получить лишь при проработке соответствующей методики, излагающей химизм и технологию изучаемого синтеза, и ознакомлении с процессуальной и аппаратурно-технологической схемами этого производства.

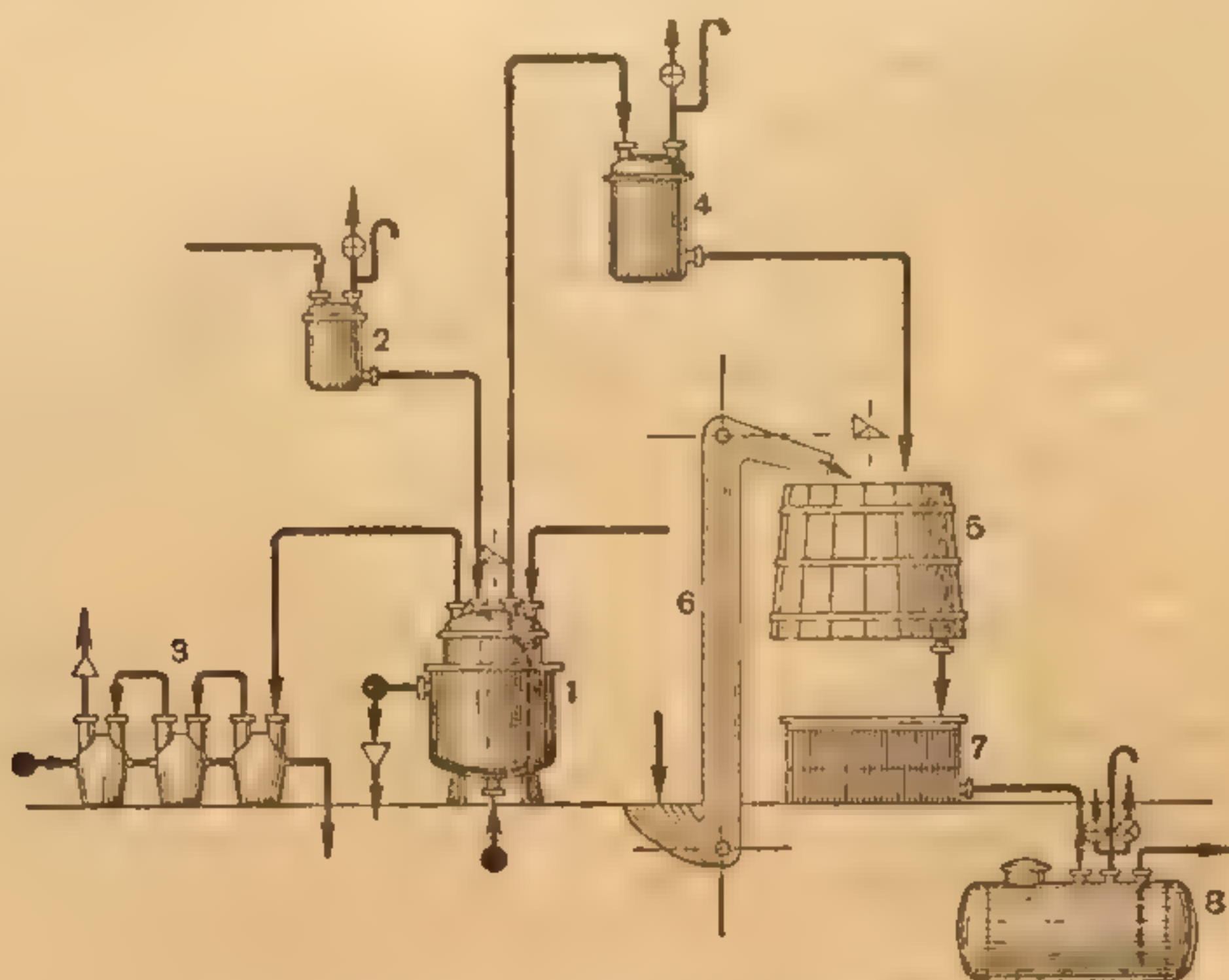


Рис. 2. Аппаратурно-технологическая схема производства пара-ацетаминобензолсульфохлорида.

1—сульфохлоратор; 2—мерник для хлорсульфоновой кислоты; 3—поглотительная система для хлористого водорода; 4—напорный бак; 5—чан для разложения; 6—элеватор для льда; 7—путь-фильтр; 8—монтежю.

Что касается количественной стороны соответствующих технологических процессов и конструктивно-аппаратурного их оформления, то это составляет предмет особых технологических расчетов, выходящих за пределы данного курса.

**§ 3. Методы получения полупродуктов.** Возвращаясь к вопросу о технологических методах получения полупродуктов, следует еще раз отметить, что главной и притом характерной чертой этих производств является: во-первых, наличие обычно одной основной химической реакции для перехода от сырья или данного полупродукта к следующему и, во-вторых, общность методов проведения этой реакции для различных видов применяемого исходного сырья.

Эти два обстоятельства, с одной стороны, обосновывают целесообразность предварительного ознакомления с технологией полупродуктов, с другой—облегчают это ознакомление и позволяют вести его в систематической последовательности.

Достигается это делением различных методов получения полупродуктов на три основные группы:

1) методы, которыми в исходную молекулу сырья или полупродукта вводится какой-либо элемент или индивидуальная группа элементов (типы реакций: галогенирование, сульфирование, нитрование, нитрозирование);



2) методы, которые изменяют уже имеющуюся в молекуле группу (типы реакций: гидроксילирование, окисление, восстановление, диазотирование, ацилирование, алкилирование);

3) методы, которыми создается молекула нового структурного скелета, например, хинолина из анилина и глицерина (тип реакций: конденсации и перегруппировки).

Среди перечисленных типов реакций имеются и принадлежащие одновременно различным группам, например, при реакции окисления может меняться и скелет исходной молекулы, при алкилировании не только меняется уже имеющаяся в молекуле группа, но и вводится новый радикал. Тем не менее такая систематика основных типов реакций по указанным группам позволяет расположить их в порядке постепенного усложнения химических превращений.

Внутри каждой из перечисленных групп отдельные типы реакций могут быть также расположены в порядке их постепенного усложнения.

Однако в расположении материала допущены и отступления от указанной системы, имеющие целью сблизить изучение технологически сходных или связанных между собой процессов; например, гидроксילирование помещено вслед за сульфированием, а нитрозирование объединено по сходству технологического процесса с диазотированием.

Исходя из этих соображений, мы будем рассматривать технологические методы производства полупродуктов в следующей последовательности:

- 1) галогенирование;
- 2) сульфирование;
- 3) гидроксילирование;
- 4) нитрование;
- 5) окисление;
- 6) восстановление;
- 7) диазотирование и нитрозирование;
- 8) ацилирование;
- 9) алкилирование;
- 10) конденсации и перегруппировки.

#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется химико-фармацевтическим препаратом.
2. Что изучает технология химико-фармацевтических препаратов.
3. Что называется сырьем.
4. Что такое первичное сырье и чем оно отличается от полупродуктов.
5. Чем отличается производство полупродуктов от производства готовых лекарственных препаратов.
6. Каков путь переработки сырья в химико-фармацевтический препарат.
7. Какова связь между сырьем, полупродуктом и готовым препаратом.
8. Что такое производственная стадия.
9. Что изображает процессуальная схема производства.
10. Каково назначение аппаратурно-технологической схемы.
11. На какие группы можно подразделить методы производства полупродуктов.
12. Каковы типы реакций получения полупродуктов.



## ГЛАВА ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ

§ 1. Галогенирование и галогенопроизводные. Галогенированием называется процесс введения галогена в молекулу органического вещества.

В зависимости от вводимого галогена (хлора, брома, иода или фтора) этот тип реакций называется соответственно хлорированием, бромированием и т. п.

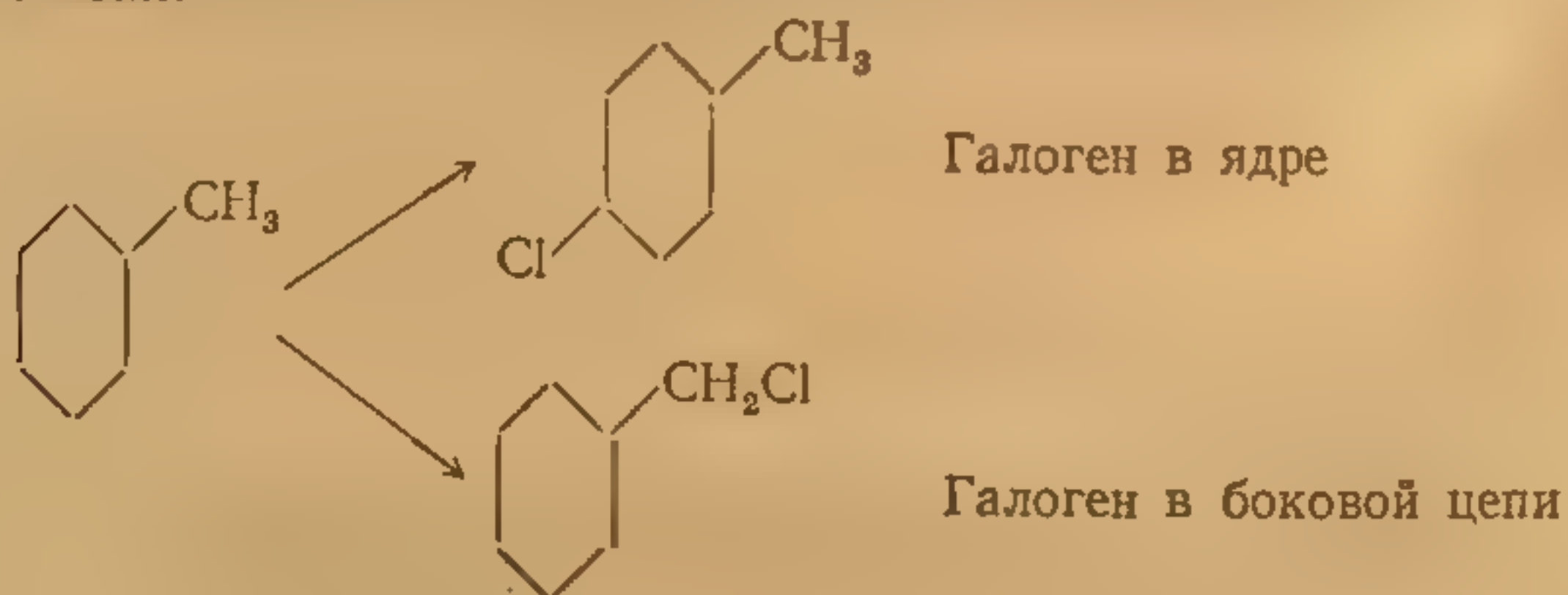
Получаемые в результате галогенирования галогенопроизводные (хлорпроизводные, бромпроизводные и т. п.) применяются и в виде готовых лекарственных веществ (хлороформ, иодоформ и др.), но главным образом используются в качестве полупродуктов для синтеза разнообразных химико-фармацевтических препаратов, не содержащих галогена. При синтезе последних вводимый галоген участвует лишь в промежуточных реакциях и входит в состав только полупродуктов.

Легкость введения галогена в молекулу органического вещества и прочность образуемых галогенопроизводных понижаются с повышением атомного веса галогена. Соответственно этому реакционная способность галогенопроизводных, т. е. способность их галогена вступать в реакции, возрастает с повышением атомного веса последнего. Следовательно, наименее реакционноспособными полупродуктами являются хлорпроизводные, активнее их — бромпроизводные и наиболее реакционноспособны иодпроизводные.

Фтор реагирует с органическими веществами слишком энергично и образует очень прочные соединения, в силу чего он не находит практического применения в технологии полупродуктов.

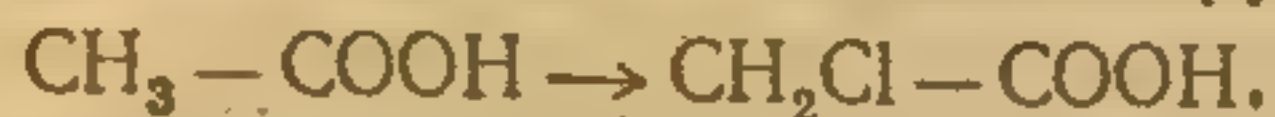
Образование различных галогенопроизводных можно представить как замену атома водорода или одновалентной группы атомов органической молекулы соответствующим галогеном, а также как результат присоединения галогена или галогеноводорода по месту двойной связи ненасыщенного соединения.

Так, например, заменой водородного атома в ядре ароматического углеводорода толуола хлором получается хлортолуол. При такой же замене хлором водородного атома метильной группы из толуола получается хлористый бензил:

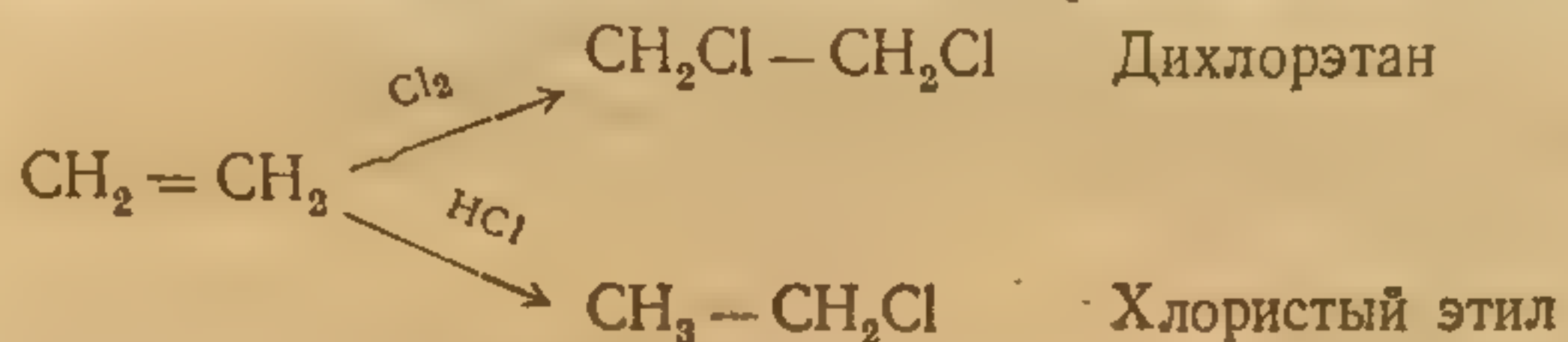




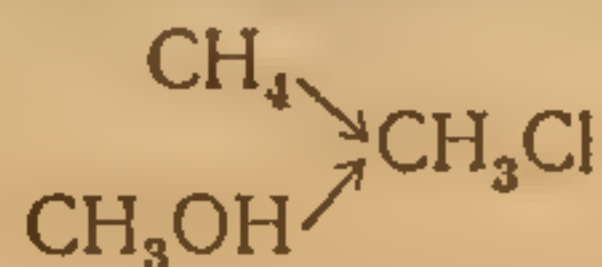
Точно так же можно заменить хлором водородный атом в радикале, например, уксусной кислоты; получится монохлоруксусная кислота:



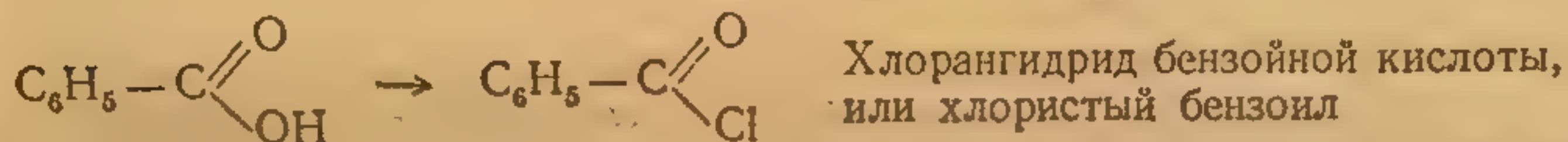
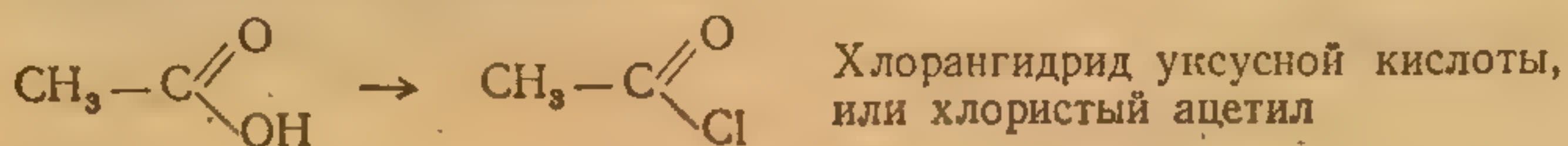
Присоединение двух атомов хлора к ненасыщенным углеводородам алифатического ряда приводит к дихлорпроизводным, такое же присоединение молекулы хлористого водорода дает хлористый алкил:



Галогеноалкил образуется также при замене галогеном атома водорода насыщенного алифатического углеводорода или спиртового гидроксила:



При замене галогеном кислотного гидроксила образуются галогенангидриды кислот. Например:



Приведенные примеры дают представление о наиболее часто встречающихся в технологии полупродуктов типах галогенопроизводных, причем они обычно являются хлорпроизводными. Объясняется это тем, что хотя хлорпроизводные обладают наименьшей реакционной способностью, все же введение хлора, наиболее активно реагирующего с органическими соединениями (после фтора) галогена, удобнее, дешевле и доступнее, чем любого другого из них. К тому же хлорпроизводные в большинстве случаев достаточно реакционноспособны. Вследствие этого бром или иод применяются лишь в специальных случаях или когда их присутствие в конечном продукте обязательно. Если же галоген вводится только для участия в промежуточных стадиях производства, а затем выводится из получаемого вещества, то для галогенирования обычно употребляют хлор. Бром используется значительно реже, иод же не применяется совсем, главным образом из-за его высокой стоимости. Поэтому в дальнейшем изложении мы будем рассматривать преимущественно процессы хлорирования.

§ 2. Хлорирующие и бромлирующие средства. В технологии химико-фармацевтических препаратов чаще всего применяются следующие хлорирующие средства.

**Молекулярный хлор**  $\text{Cl}_2$ —газ в 2,5 раза тяжелее воздуха, при температуре  $-34^\circ$  превращающийся в жидкость удельного веса 1,56. При обычной температуре упругость паров хлора равняется 7—9 атм. Поэтому хлор хранится в жидком состоянии под давлением в стальных баллонах или цистернах (рис. 3 и 4).

Применяется хлор в виде жидкости или газа; в первом случае он подается в аппарат для хлорирования (хлоратор) непосредственно по сифонной трубе;



во втором случае жидкий хлор направляется предварительно в испаритель (рис. 5), обогреваемый паром, откуда в газообразном состоянии поступает в хлоратор. При небольшом расходе газообразный хлор можно получать без испарителя непосредственно из хлорного баллона, установив его вентилем вниз.

Обычно для гладкого протекания реакции хлорирования требуется присутствие того или иного катализатора; иногда же при хлорировании молекулярным хлором, наоборот, необходимо полное отсутствие каких-либо примесей, могущих действовать каталитически.

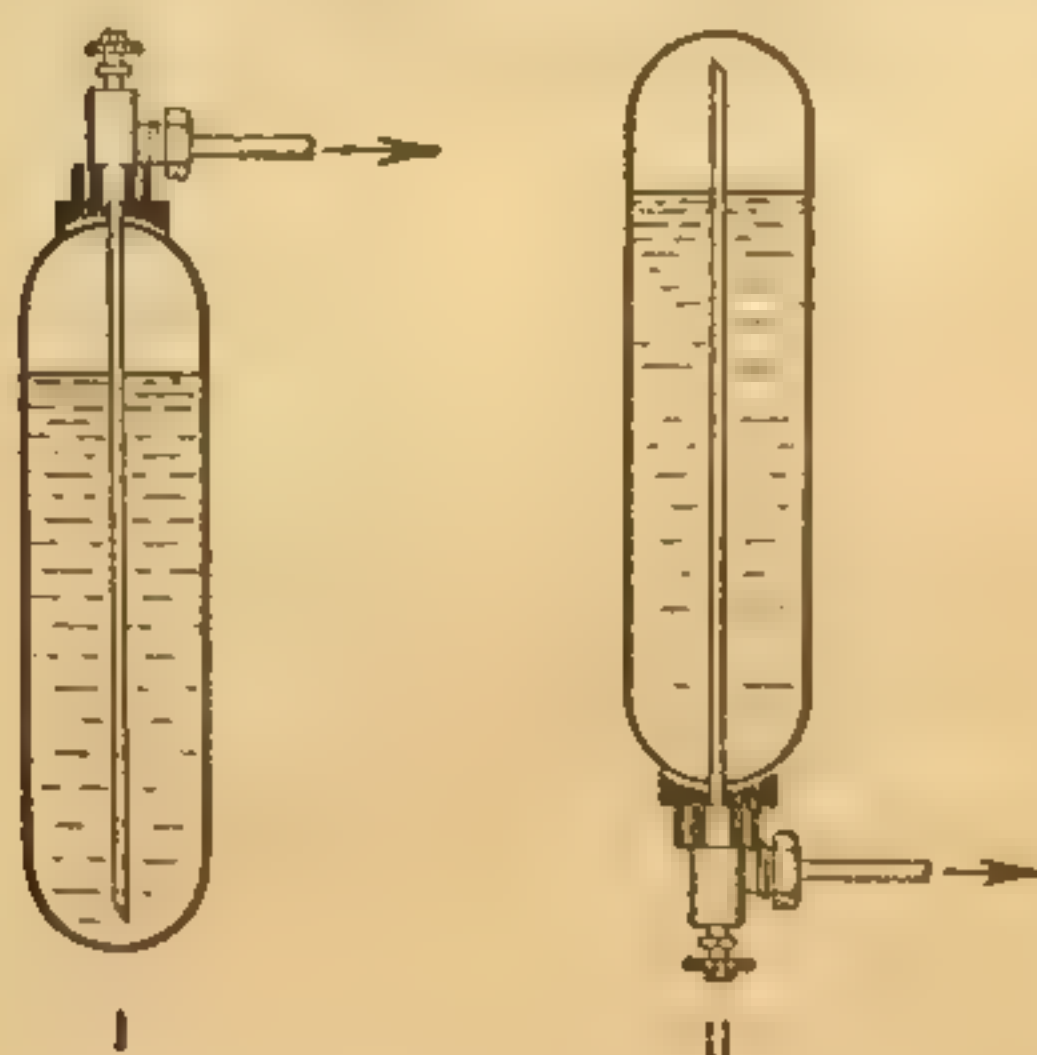


Рис. 3. Баллон для хлора.  
I—положение при выпуске жидкого хлора; II—положение при выпуске газообразного хлора.

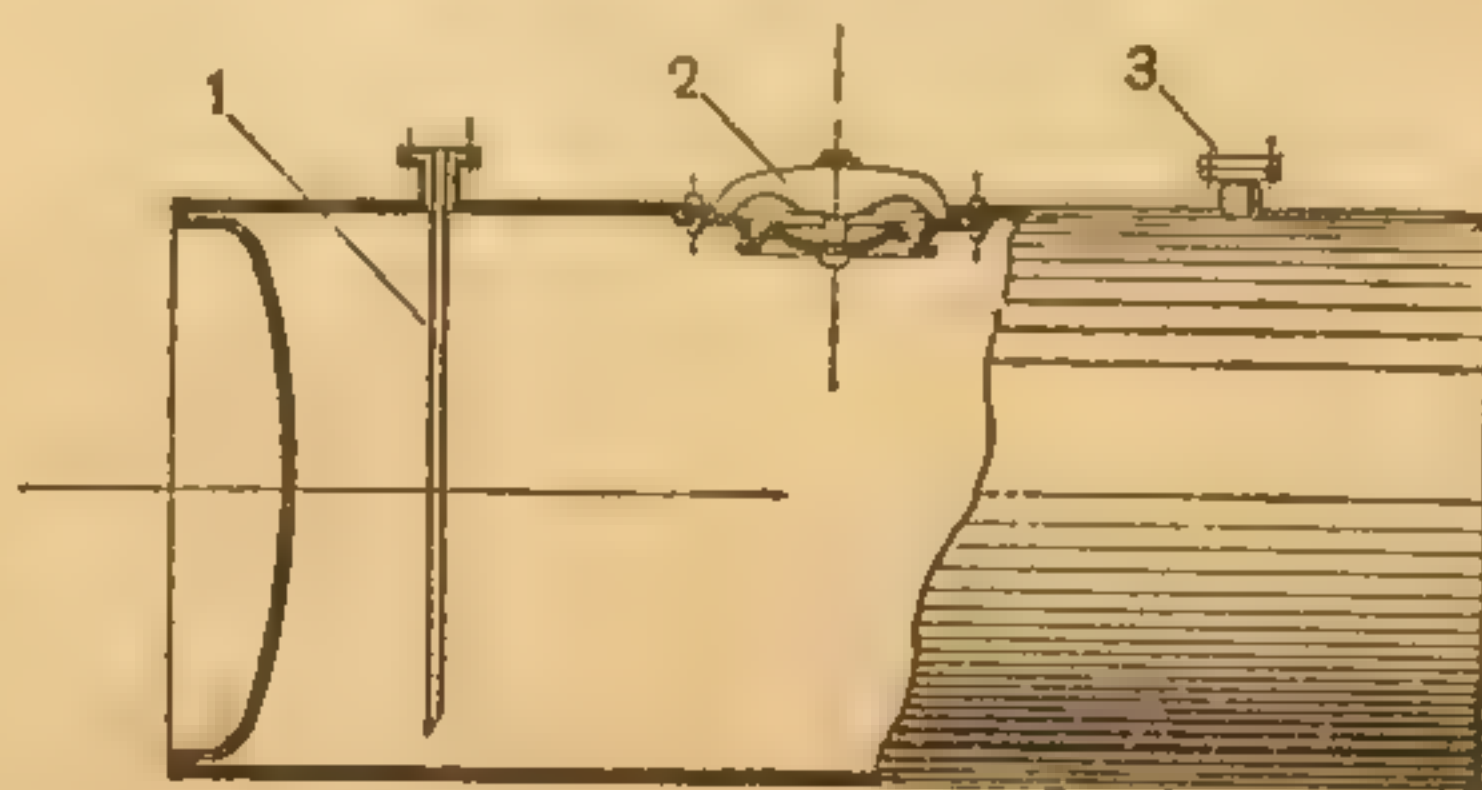


Рис. 4. Цистерна для хлора.  
1—сифон для выпуска жидкого хлора; 2—люк; 3—штуцер для выпуска газообразного хлора.

Хлористый водород  $\text{HCl}$ —дымящийся на влажном воздухе газ в 1,25 раза тяжелее воздуха; сжижается лишь при  $-84^\circ$ , при обычной температуре упругость его паров составляет около 40 атм. Поэтому газо-

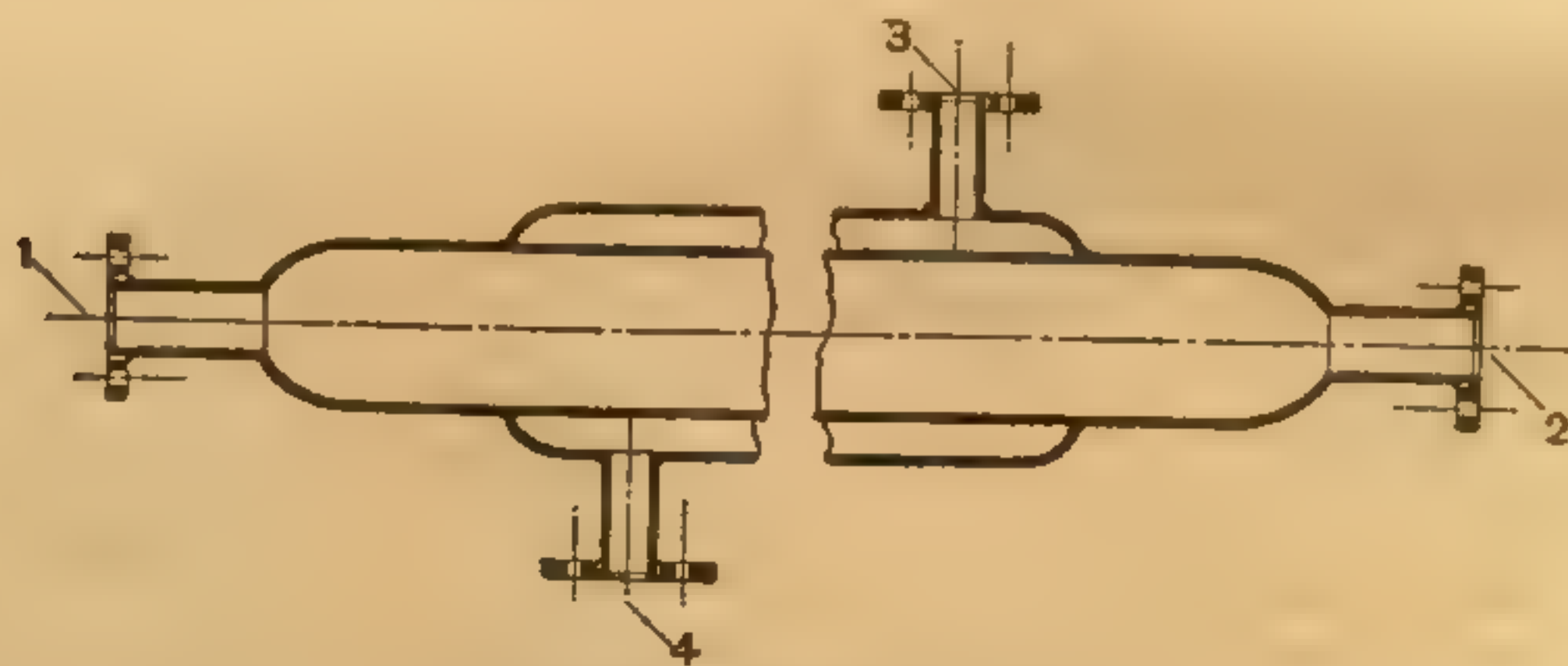


Рис. 5. Испаритель хлора.  
1—штуцер для входа жидкого хлора; 2—штуцер для выхода газообразного хлора; 3—штуцер для подвода пара; 4—штуцер для отвода конденсата.

образный хлористый водород готовится по мере надобности одним из следующих способов:

- 1) действием купоросного масла на поваренную соль при нагревании;
- 2) прибавлением купоросного масла к концентрированной соляной кислоте. Для получения 1 кг газообразного хлористого водорода расходуется примерно 7 кг концентрированной соляной кислоты (удельный вес 1,16) и 20 кг купоросного масла.

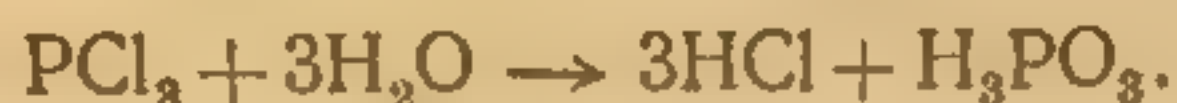
Очень часто хлористый водород применяют для хлорирования в виде соляной кислоты различной концентрации.



Стандартная техническая соляная кислота удельного веса 1,14 содержит 27—28% HCl; удельного веса 1,16—31=32% HCl; химически чистая соляная кислота удельного веса 1,19—37=38% HCl.

Хлористый водород в газообразном виде или в виде соляной кислоты применяется для введения хлора на место спиртового гидроксидов и для присоединения по месту двойной связи к ненасыщенным алифатическим соединениям.

Треххлористый фосфор  $\text{PCl}_3$ , или полный хлорангидрид фосфористой кислоты,—жидкость удельного веса 1,57. Температура кипения  $76^\circ$ . На влажном воздухе дымится вследствие разложения парами воды на HCl и  $\text{H}_3\text{PO}_3$ :



Треххлористый фосфор применяется для введения хлора на место кислотного гидроксидов, т. е. для получения хлорангидридов органических кислот, преимущественно низшего ряда. Хлорирование необходимо проводить в условиях безводной среды.

Пятихлористый фосфор  $\text{PCl}_5$ , хотя и реагирует более энергично, но неудобен в применении, так как представляет собой твердое тело (возгоняется при  $159^\circ$ ).

Хлорокись фосфора  $\text{POCl}_3$ , или полный хлорангидрид фосфорной кислоты,—жидкость удельного веса 1,69. Температура кипения  $108^\circ$ . На влажном воздухе дымится вследствие разложения парами воды на HCl и  $\text{H}_3\text{PO}_4$ :



Хлорокись фосфора применяется в тех же условиях (отсутствие воды) и для тех же целей, что и треххлористый фосфор, но действует энергичнее последнего, почему и служит для получения хлорангидридов более сложных (высокомолекулярных) органических кислот.

Тионилхлорид  $\text{SOCl}_2$ , или полный хлорангидрид сернистой кислоты,—жидкость удельного веса 1,68. Температура кипения  $79^\circ$ . На влажном воздухе дымится вследствие разложения парами воды на HCl и  $\text{SO}_2$ .

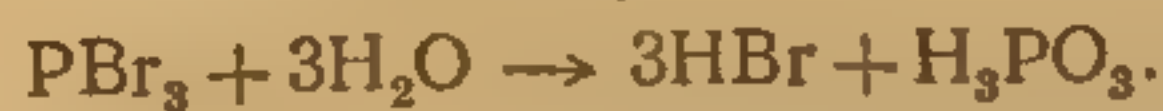
Тионилхлорид применяется в тех же условиях, что и хлорокись фосфора, но гораздо удобнее последней, так как дает лишь газообразные продукты разложения, легко удаляемые из реакционной массы:



Для бромирования в аналогичных случаях применяются следующие бромирующие средства:

Жидкий бром  $\text{Br}_2$ —легко испаряющаяся жидкость удельного веса 3,2. Температура кипения  $59^\circ$ .

Бромистый водород  $\text{HBr}$ —газ, получаемый в отдельном генераторе по мере надобности прибавлением воды к трехбромистому фосфору. Последний образуется предварительно в том же генераторе при воздействии жидкого брома на красный фосфор. Обе реакции выражаются уравнениями:



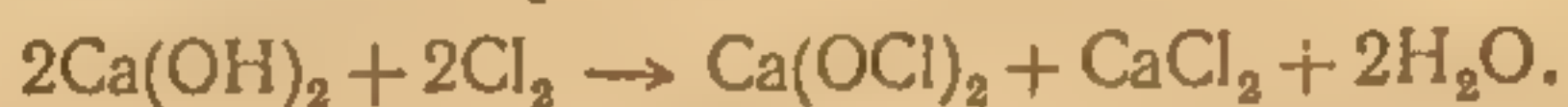
Трехбромистый фосфор  $\text{PBr}_3$  и пятибромистый фосфор  $\text{PBr}_5$ , получаемые в самой реакционной массе (при отсутствии



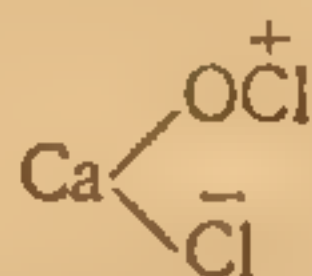
влаги) из красного фосфора и соответствующего количества жидкого брома по реакциям:



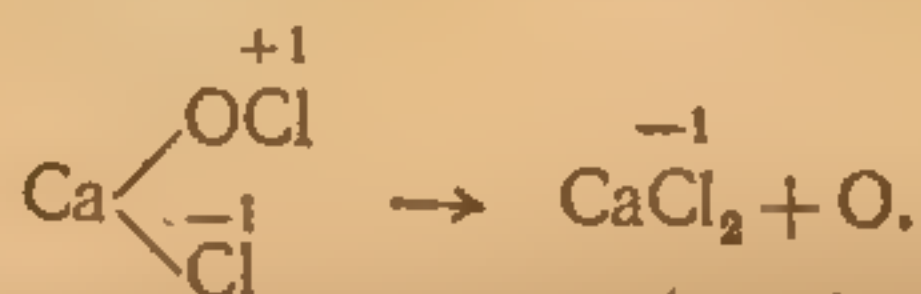
Своеобразным хлорирующим действием обладают **гипохлориты**, т. е. соли хлорноватистой кислоты (гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, или хлорная известь). Они получают при пропускании хлора в охлаждаемый раствор щелочи, причем, наряду с молекулой соли хлорноватистой кислоты, неизбежно образуется и молекула хлорида:



Преимущественно применяется хлорная, или белильная, известь, строение которой можно представить в виде смешанной соли гипохлорита и хлорида кальция:



В обычных условиях гипохлориты реагируют как энергичные окислители, выделяя кислород и превращаясь в хлориды:



При подкислении гипохлоритов соляной кислотой происходит окисление последней с образованием хлора:



При аналитических определениях гипохлоритов эти два атома хлора носят название «активного» хлора (в отличие от хлора в хлоридной форме).

Однако гипохлорит способен хлорировать и в щелочной среде, обменивая атом своего положительно заряженного хлора на водород органического соединения и превращаясь в соответствующую щелочь:

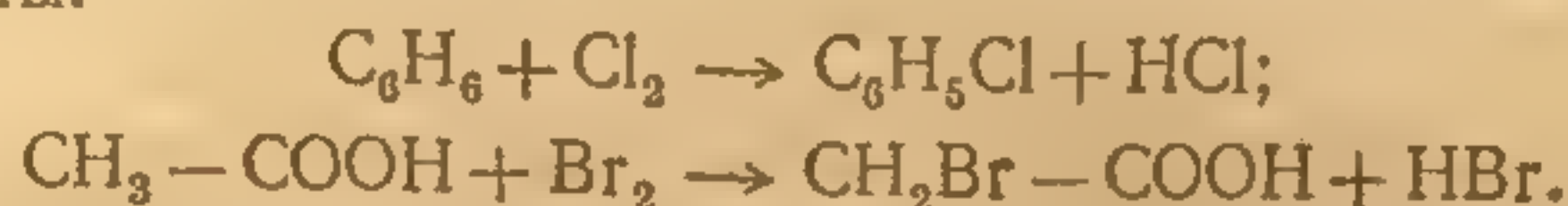


Этим свойством гипохлоритов—действовать одновременно и окисляюще, и хлорирующе в щелочной среде—пользуются иногда в производстве химических и фармацевтических препаратов, например, при получении хлороформа.



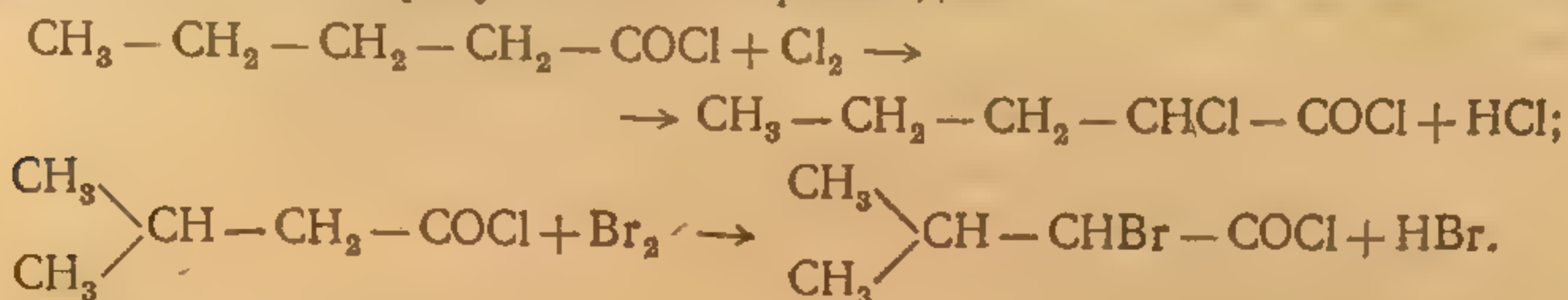
§ 3. Реакции галогенирования. Из приведенного перечня хлорирующих средств видно, что они специализированы по основным типам реакций галогенирования. Каждый из этих типов имеет свои характерные особенности.

1. Замена водородного атома углеводорода или углеводородного радикала атомом галогена действием молекулярного галогена всегда сопровождается выделением молекулы соответствующей галогеноводородной кислоты:



Этот процесс является, следовательно, реакцией замещения.

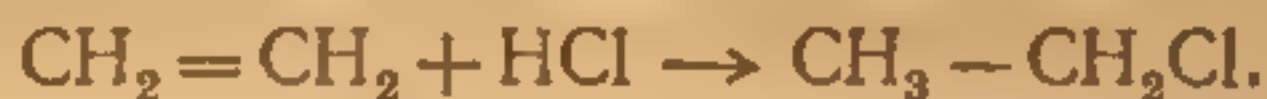
При введении галогена в радикал кислоты или хлорангидрида кислоты галоген становится обычно в  $\alpha$ -положение к карбоксилу. Так, например, при действии хлора или брома на хлорангидрид валериановой или изовалериановой кислоты образуются их  $\alpha$ -производные:



2. Присоединение галогена по месту двойной связи ненасыщенных алифатических углеводородов происходит за счет их насыщения без выделения галогеноводорода:



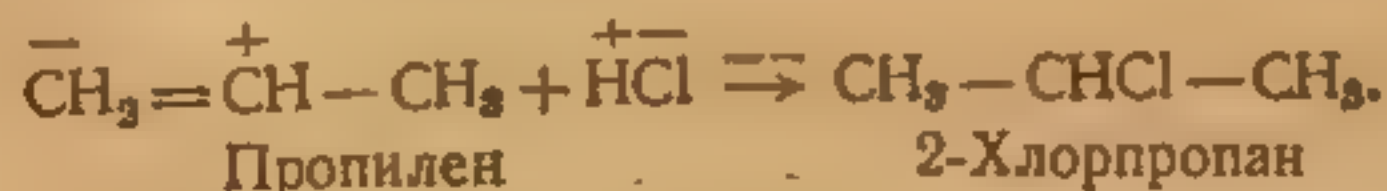
Таким образом, процесс галогенирования ненасыщенных алифатических углеводородов является реакцией присоединения, точно так же как и реакция их с галогеноводородом:



Ароматические углеводороды при нормальных условиях процесса введения галогена в ядро (см. § 5) не насыщают своих двойных связей, замещая лишь атом водорода галогеном. С галогеноводородом ароматические углеводороды не реагируют совсем. Эти два свойства определяют различие характера двойных связей в ароматических и алифатических соединениях. С другой стороны, малая реакционная способность ароматических галогенопроизводных, содержащих галоген в ядре, сближает их с непредельными алифатическими галогенопроизводными, в которых галоген находится при атоме углерода с двойной связью:  $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$ ;  $\text{CHCl} = \text{CH} - \text{CH}_3$ .

Хлористый винил       $\alpha$ -Хлорпропилен

Присоединение галогеноводорода по месту двойной связи несимметричных алифатических соединений подчиняется правилу В. В. Марковникова, по которому атом водорода становится у наиболее гидрогенизированного атома углерода, а галоген — у углерода, наиболее бедного водородом:



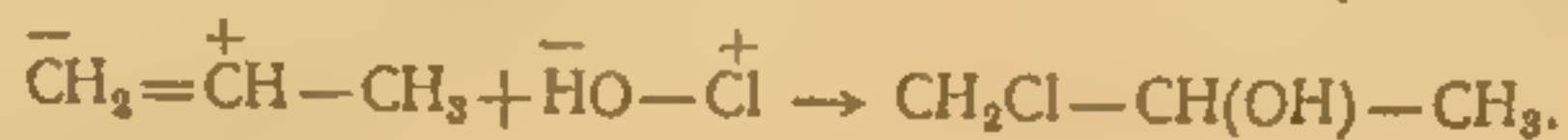
<sup>1</sup> Приведенное уравнение соответствует основной реакции промышленного получения дихлорэтана, являющегося широко применяемым растворителем. Однако при взаимодействии этилена с избытком хлора, кроме насыщения двойных связей, происходит и дальнейшее хлорирование, сопровождаемое выделением HCl. Например:



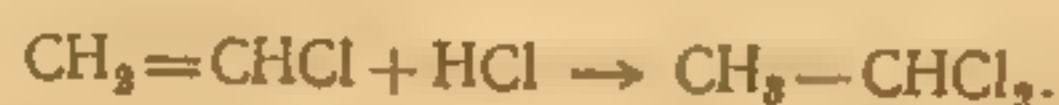


Это явление можно объяснить тем, что положительно заряженный атом водорода становится к более отрицательно заряженному атому углерода, а отрицательно заряженный атом галогена—к более положительно заряженному атому водорода.

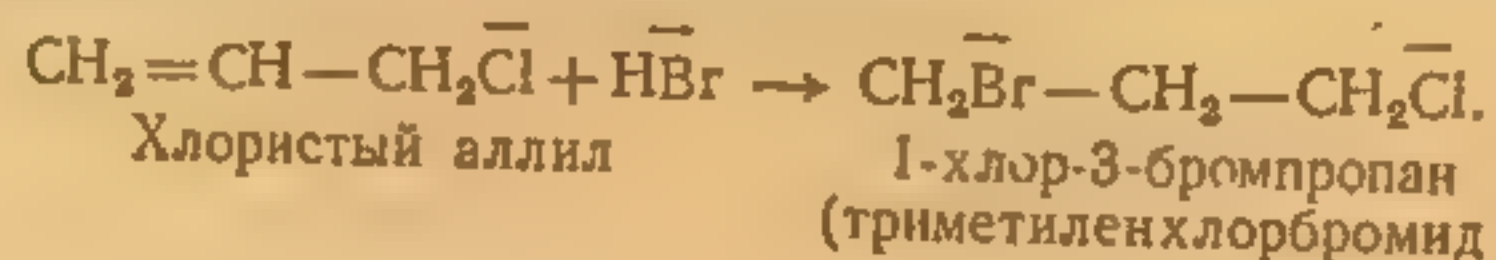
По той же причине при действии на пропилен хлорноватистой кислоты атом хлора, несущий положительный заряд, становится к более гидрогенизированному углеродному атому, а отрицательно заряженный гидроксил—к менее гидрогенизированному:



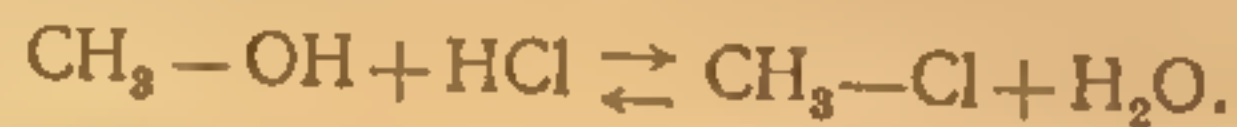
Правило Марковникова соблюдается также при действии галогеноводорода на ненасыщенные галогенопроизводные, в которых атом галогена присоединен к углеродному атому у двойной связи:



Однако, в отступление от правила Марковникова, при наличии в ненасыщенном соединении атома галогена при углеродном атоме, не имеющем двойной связи, присоединение галогеноводорода происходит таким образом, что вводимый галоген становится в наиболее удаленное положение от имеющегося (отталкивающее действие одноименно заряженных галогенов):

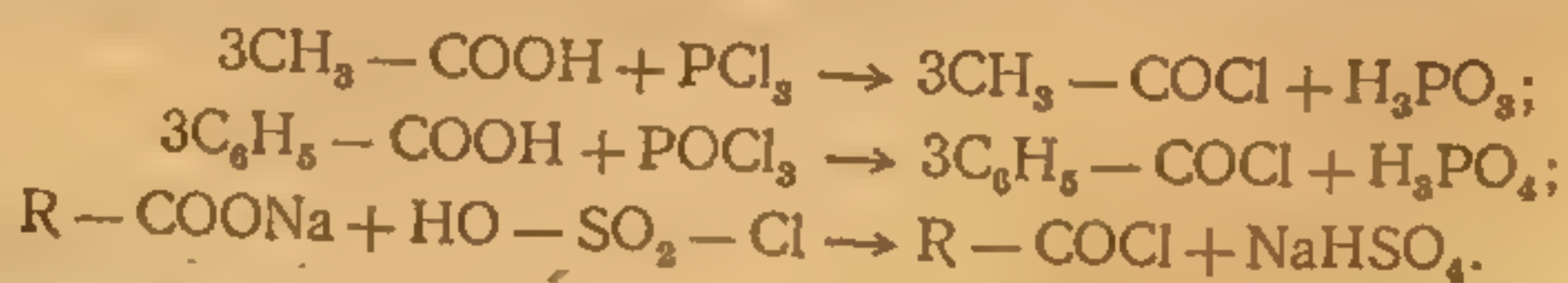


3. Замена спиртового гидроксила атомом галогена действием галогеноводородных кислот с образованием галогеноалкила аналогична реакции этерификации и всегда обратима:

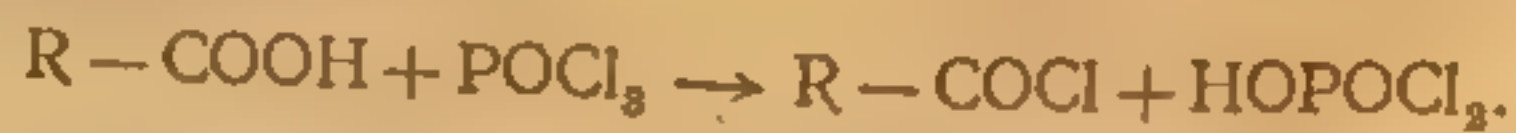


Поэтому галогеноалкилы можно рассматривать как сложные эфиры спиртов и бескислородных галогеноводородных кислот и реакции замены спиртового гидроксила относить не к процессам галогенирования, а к процессам этерификации (см. Ацилирование).

4. Замена кислотного гидроксила галогеном с образованием галогеноангидрида кислоты действием галогенидов фосфора или других неорганических галогеноангидридов на кислоты или их соли представляет собой реакцию обменного разложения:



В зависимости от молярного соотношения взятых реагентов, разложение взятого многоосновного галогеноангидрида при избытке его может пойти не до конца, но с переходом лишь в неполный хлорангидрид, например, в дихлорфосфорную кислоту:



При проведении реакции хлорангидрирования с помощью тионилхлорида получается продукт, не загрязненный минеральными примесями, так как процесс идет при нагревании и газообразные HCl и SO<sub>2</sub> полностью удаляются из реакционной массы:



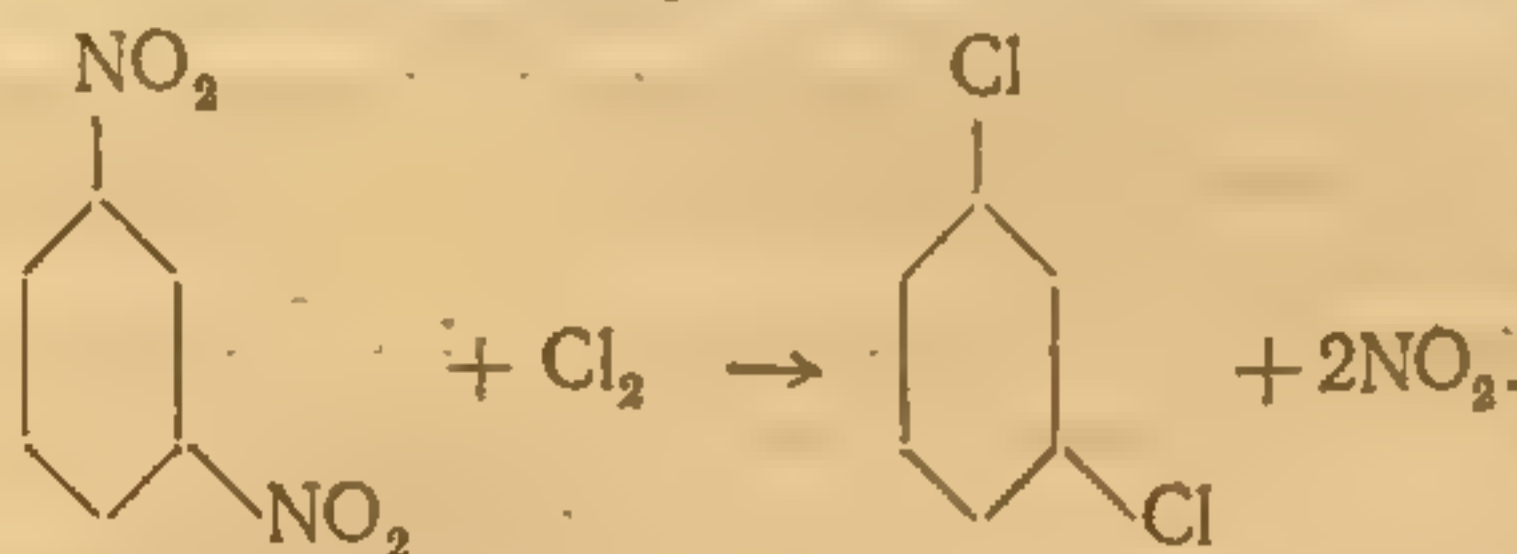
Все реакции с галогеноангидридами должны проводиться в условиях абсолютной сухости, так как вода обычно разрушает как исходный хлоран-



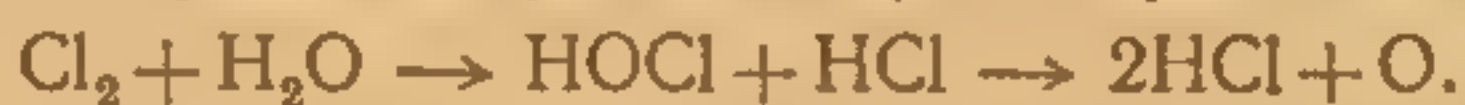
гидрид, так и продукт реакции, превращая последний в первоначально взятую кислоту:



5. Хлорирование нитросоединений при высокой температуре (термическое хлорирование) сопровождается вытеснением нитрогруппы хлором. Так, при 200° мета-динитробензол под действием газообразного хлора превращается в мета-дихлорбензол с выделением двуокиси азота:



Все реакции галогенирования, за исключением случаев применения водных растворов галогеноводородных кислот, должны проводиться в отсутствие влаги, с сухими исходными продуктами и в сухой аппаратуре. Это относится и к хлорированию газообразным хлором, так как последний, реагируя с водой, образует хлорноватистую кислоту, которая действует окисляюще:



Кроме того, образующийся хлористый водород при наличии влаги сильно корродирует аппаратуру.

Хлорирование газообразным хлором в тех случаях, когда присутствие железа не вредит, производится в чугунных аппаратах. Во всех других случаях галогенирование требует применения устойчивой к коррозии аппаратуры: стеклянной, керамиковой, футерованной плитками, эмалированной или освинцованной. Работа с жидким бромом может выполняться только в керамиковой, эмалированной или серебряной аппаратуре.

§ 4. Правило вхождения заместителей. Из разнообразных процессов галогенирования в технологии полупродуктов в наибольших масштабах применяется хлорирование ароматических углеводородов—бензола и толуола и их производных, приводящее к замене атомов водорода ядра или боковой цепи хлором.

При хлорировании бензольного ядра сказывается отличие ароматических соединений от непредельных соединений жирного ряда, вследствие чего при нормальном течении процесса происходит не присоединение атома хлора с насыщением двойной связи, а замещение им водородного атома, входящего в состав образующейся молекулы хлористого водорода.

Таким образом, хлор или другой галоген вступает в бензольное ядро в качестве заместителя.

Роль заместителей водорода в ароматическом ядре могут играть не только галогены, но и ряд одновалентных групп минерального или органического характера: гидроксил OH, нитрозогруппа NO, нитрогруппа NO<sub>2</sub>, аминогруппа NH<sub>2</sub>, сульфогруппа SO<sub>3</sub>H, карбоксильная группа COOH, альдегидная группа CHO, а также различные радикалы, например, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и т. п.

При вхождении в бензольное ядро одного заместителя никаких явлений изомерии, как известно, не наблюдается, поскольку все шесть атомов углерода между собой равноценны.

При вхождении в бензольное ядро следующего заместителя возникает явление изомерии, выражающееся в том, что второй заместитель может встать в отношении первого в орто-, мета- или пара-положение. При этом наблюдается известная закономерность образования преимущественно того



или иного изомера (обычно одновременно образуются в небольших количествах и другие изомеры), зависящая от характера первого заместителя и известная под названием «правило вхождения заместителей».

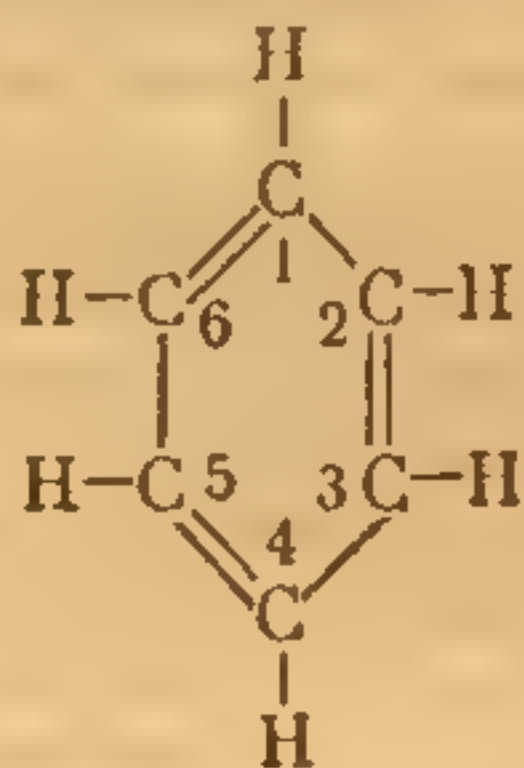
Это правило состоит в том, что преимущественное образование того или иного изомера при вхождении последующего заместителя зависит от знака заряда уже имеющегося заместителя, т. е. принадлежности его к одному из двух родов.

Заместители первого рода: Cl и другие галогены, OH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub> и другие отрицательно заряженные группы, ориентируют следующий входящий заместитель главным образом в пара- и в меньшей степени в орто-положение.

Заместители второго рода: NO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CHO, COOH, CN и другие положительно заряженные группы, ориентируют следующий входящий заместитель в мета-положение.

Правилу вхождения заместителей можно дать следующее объяснение.

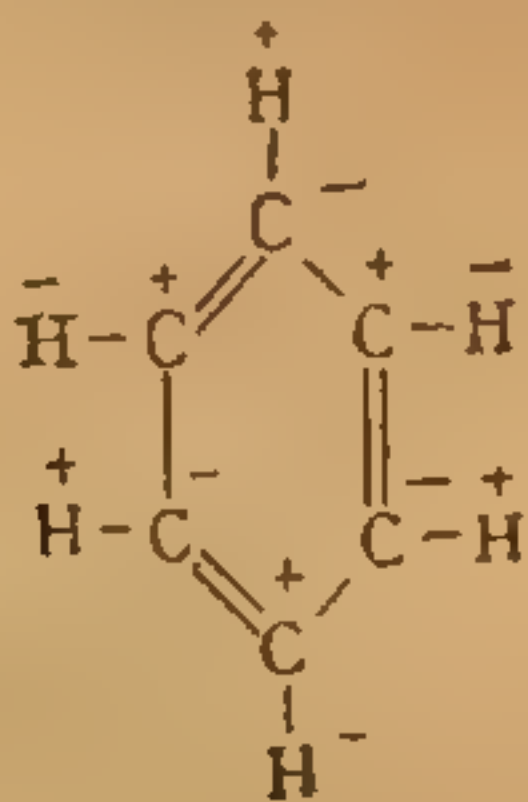
Как известно, молекула бензола содержит три двойные связи, расположенные попеременно с тремя одинарными:



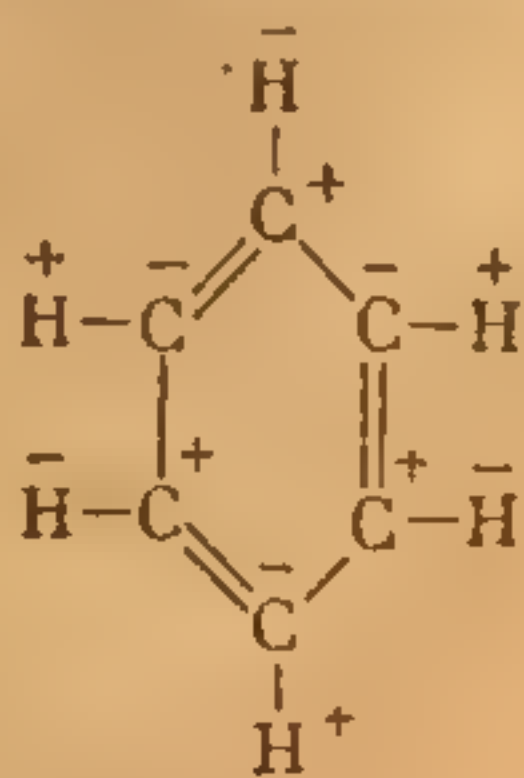
В изображенной формуле строения бензола двойные связи расположены между атомами углерода, стоящими в положениях 2 и 3; 4 и 5; 6 и 1. Но с таким же основанием можно представить себе двойные связи, расположенные между углеродными атомами, стоящими в положениях 1 и 2; 3 и 4; 5 и 6.

Однако, несмотря на ненасыщенность, бензольное ядро обладает большой прочностью и участвует в самых разнообразных и весьма «жестких» реакциях, сохраняя свое циклическое строение.

Эту прочность связей между шестью атомами углерода ароматического цикла можно объяснить попеременным чередованием знаков их зарядов, чем и вызывается наличие прочного притяжения между соседними атомами углерода. Связанные же с ними атомы водорода можно себе представить поляризованными и вследствие этого несущими заряд, обратный заряду соответствующего атома углерода. При таком представлении получаем следующую электронейтральную схему строения бензольного ядра:



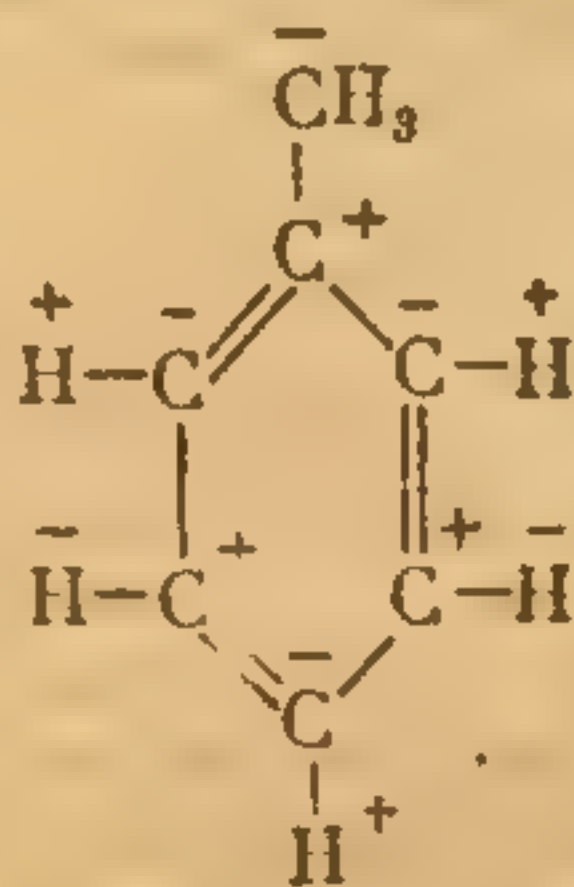
или





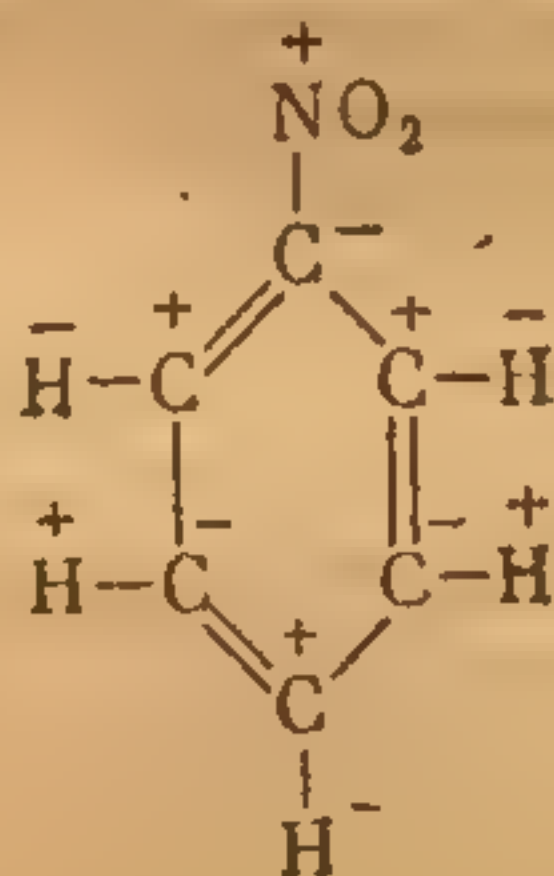
Понятно, что такое допущение мыслимо лишь при условии полной равноценности всех шести атомов углерода в бензольном ядре, т. е. лишь для самого бензола.

При наличии же в ядре какого-либо заместителя заряды углеродных атомов фиксируются в определенном относительном положении в соответствии с зарядом заместителя. Так, например, для толуола (т. е. при отрицательно заряженном заместителе  $\text{CH}_3^-$ ) имеем следующее распределение зарядов:



Это справедливо также и для хлорбензола или другого бензольного производного с заместителем первого рода (т. е. отрицательно заряженного).

При наличии же заместителей второго рода (т. е. положительно заряженных групп) получается иное распределение зарядов, как, например, для нитробензола:



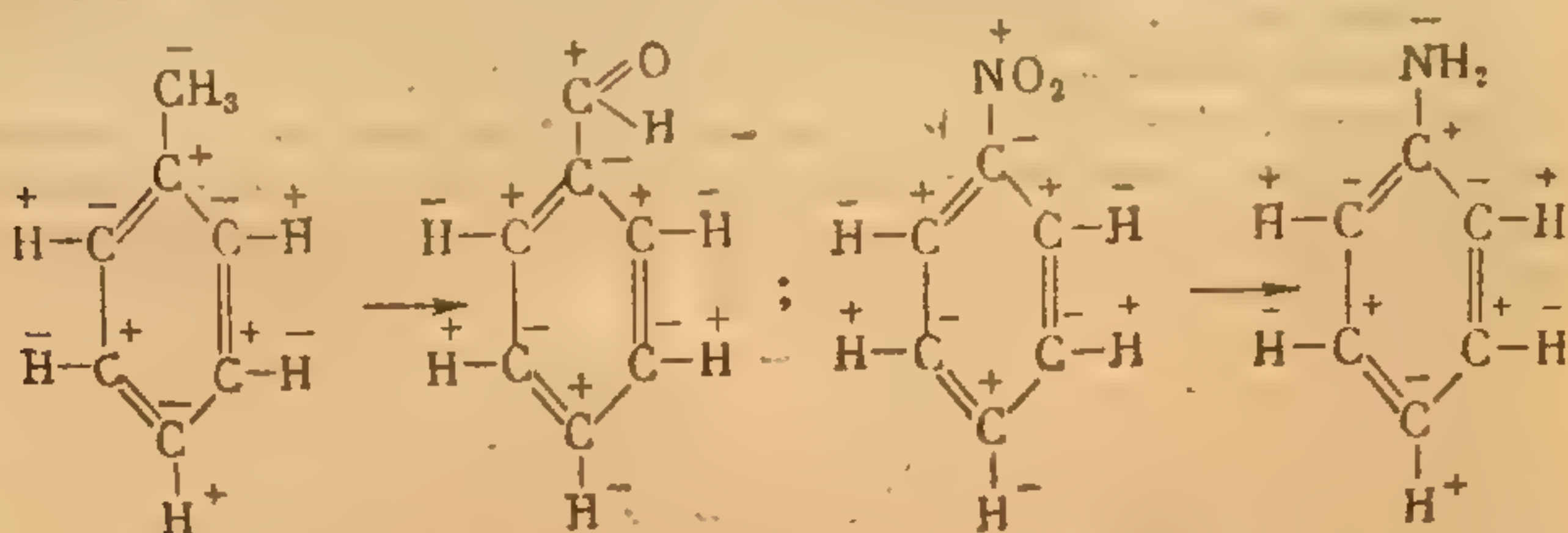
Таким образом, наличие заместителя того или иного рода вызывает определенное по отношению к нему распределение зарядов углеродных и водородных атомов в бензольном ядре.

Из большого количества существующих заместителей непосредственно вводиться в бензольное кольцо общими методами могут лишь галогены, нитрогруппа, нитрозогруппа и сульфогруппа, а также алифатические радикалы ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  и т. п.), которые присутствуют в готовом виде в гомологах бензола.

Все же остальные заместители, как мы увидим в дальнейшем, получаются обычно лишь в результате изменения этих «первичных» заместителей и притом как с сохранением рода исходного заместителя (например,  $\text{Cl} \rightarrow \text{OH}$ ,  $\text{OH} \rightarrow \text{NH}_2$ ), так и с изменением его (например,  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{CHO}$ ,  $\text{NO}_2 \rightarrow \text{NH}_2$ ).



При изменении рода уже имеющегося заместителя должно происходить и перераспределение зарядов атомов бензольного цикла:

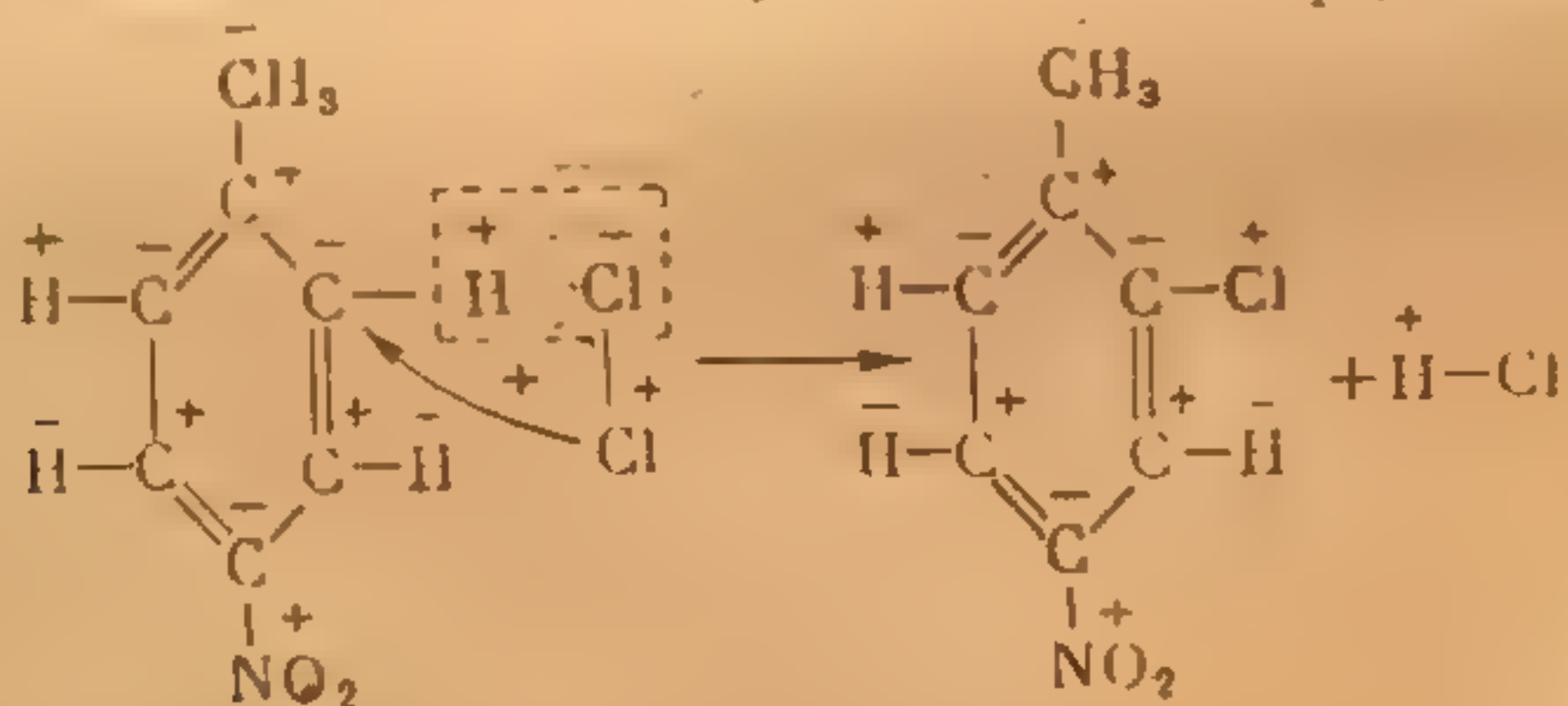


Таким образом, независимо от того, как осуществлено введение заместителя, распределение зарядов в бензольном ядре должно отвечать роду этого заместителя, что и вызывает соответствующую ориентацию при введении следующего согласно правилу вхождения заместителей.

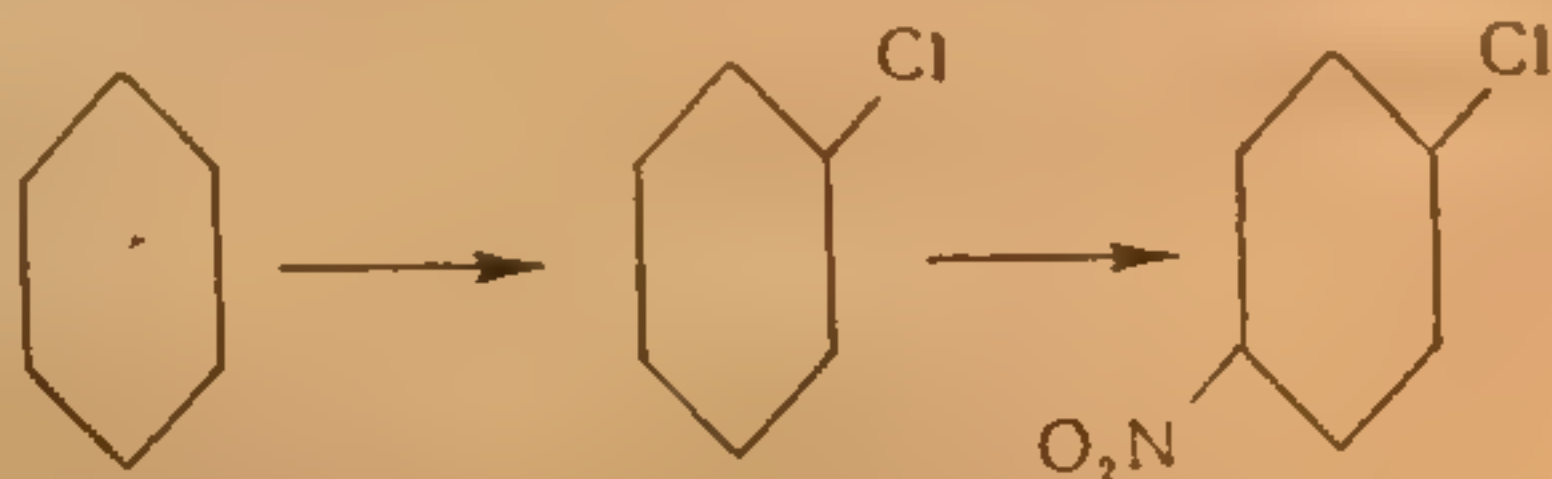
Дело в том, что всякий последующий заместитель (т. е. галоген, нитрогруппа, нитрозогруппа или сульфогруппа) может встать лишь на место положительно заряженного водорода, т. е. при наличии заместителя первого рода лишь в орто- или пара-положение, а при наличии заместителя второго рода—лишь в мета-положение к нему.

В отношении введения положительно заряженной нитро- или сульфогруппы это утверждение не требует пояснений.

Что касается галогенов, вводимых в реакцию в виде нейтральной молекулы, то последняя реагирует, распадаясь на два разноименно заряженных атома (см. § 5), из которых положительно заряженный замещает атом водорода, уходящий со вторым отрицательно заряженным атомом галогена в виде электронейтральной молекулы галогеноводорода:



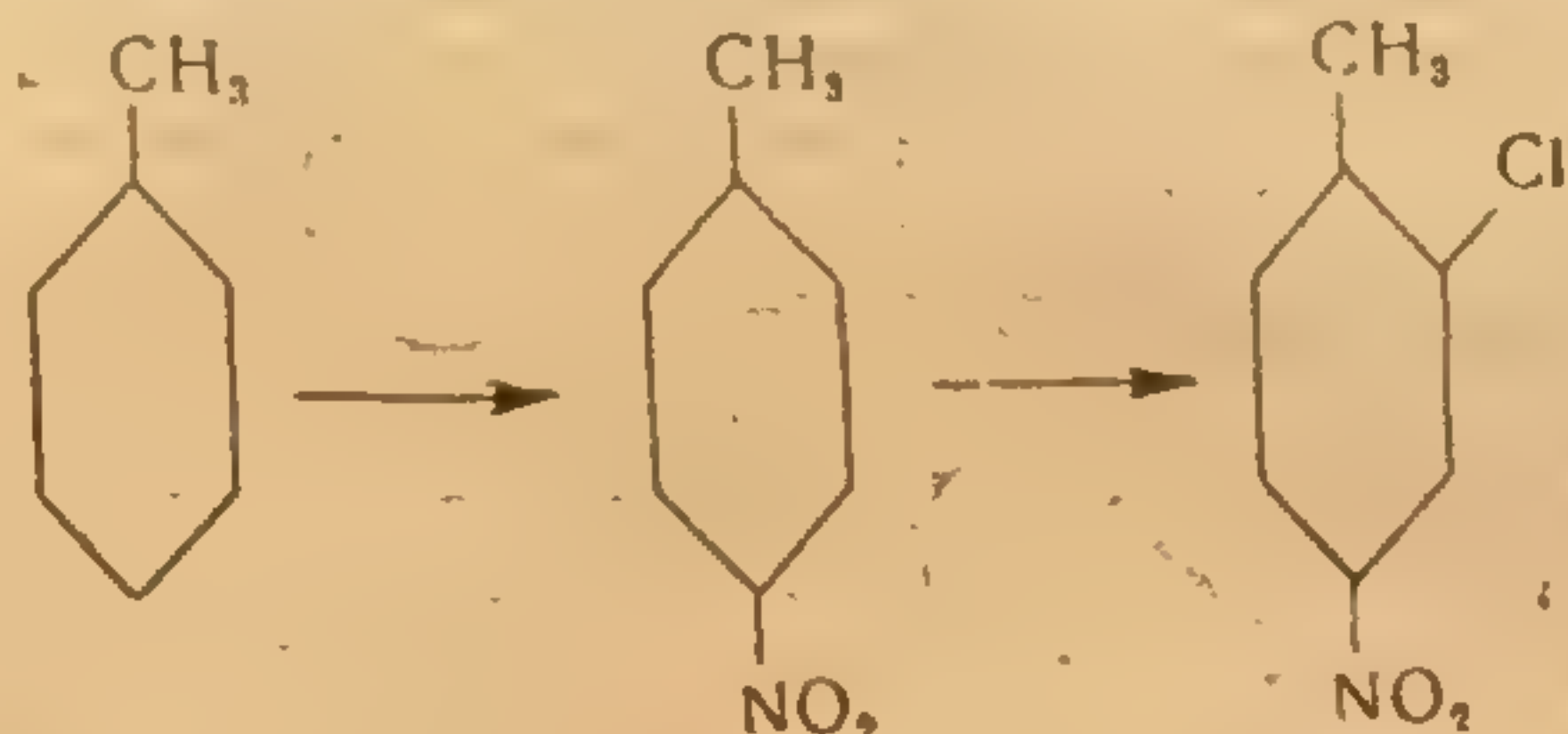
Этим же объясняется и невозможность введения галогена в ароматическое ядро действием галогеноводородной кислоты, в которой галоген всегда отрицательно заряжен. Учитывая правило вхождения заместителей в ароматический углеводород, легко установить требуемый порядок введения их для получения желаемого изомера. Так, например, для получения пара-нитрохлорбензола следует сначала ввести хлор, а затем нитрогруппу:



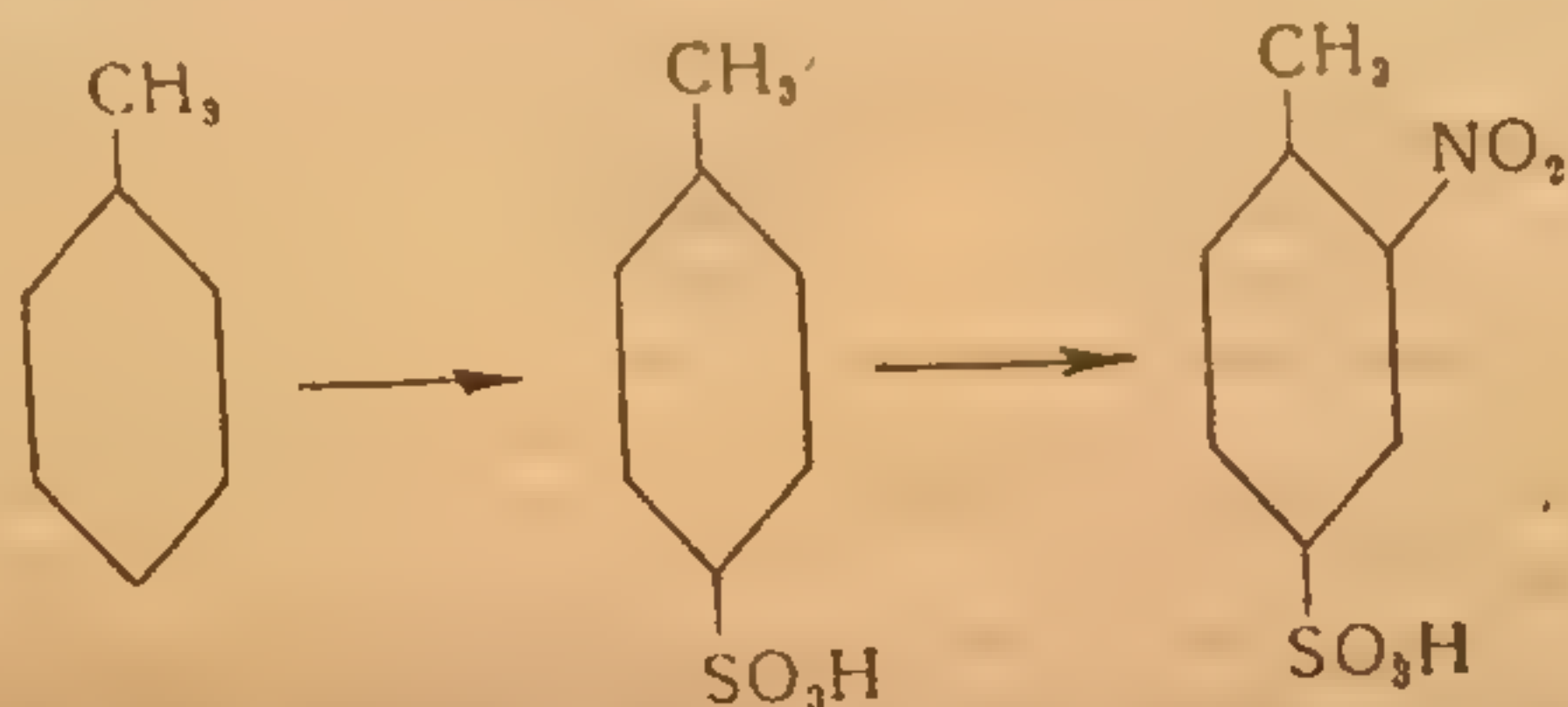


При другой последовательности введения заместителей получится не тот изомер, который требуется.

Для получения орто-хлор-пара-нитротолуола следует сначала ввести нитрогруппу, а затем хлор:



Для получения же 2-нитротолуол-4-сульфокислоты необходимо сначала ввести сульфогруппу, а затем уже нитрогруппу:



В двух последних случаях вводится третий заместитель, причем необходимо, чтобы первые два ориентировали его согласованно в одно и то же положение. В противном случае неизбежно получается смесь изомеров, обычно трудно разделяемых, что ведет к уменьшению выхода продукта.

Часто встречаются случаи, когда требуемое расположение заместителей нарушает правило вхождения заместителей, как, например, в мета-аминофеноле:



Здесь нельзя исходить ни из фенола, ни из анилина, так как в обоих случаях получится пара-изомер. В этом случае пользуются методом предварительного введения заместителей другого рода (нитрогруппы и сульфогруппы) с последующим превращением их в требуемые группы. К этому же случаю относится и пример термического хлорирования динитробензола (см. § 3), при котором получается мета-дихлорбензол





образующийся при непосредственном хлорировании бензола лишь в качестве незначительной примеси.

Кроме ориентирующего действия на вводимый заместитель, заместители каждого рода обладают следующими свойствами.

1. Наличие в бензольном ядре заместителя первого рода (кроме галогенов) повышает подвижность водородного атома в пара-положении, благодаря чему вхождение второго заместителя облегчается. Например, бензол хлорируется или нитруется труднее, чем толуол или фенол. Причиной этого является поляризующее влияние отрицательно заряженного заместителя первого рода<sup>1</sup>.

2. Наличие в бензольном ядре заместителя второго рода затрудняет вхождение любого второго заместителя вследствие ослабляющего действия на положительно заряженные атомы водорода, но повышает реакционную способность заместителя первого рода, стоящего в пара- (или орто-) положении вследствие поляризующего влияния на разноименный заряд. Так, например, хлор в хлорбензоле очень трудно вступает в реакции обмена на другие группы, но его подвижность значительно выше в пара-нитрохлорбензоле или в пара-хлорбензолсульфокислоте.

§ 5. Хлорирование в ядро. Как уже было указано, для введения хлора в ароматическое ядро применяется газообразный хлор. Для того чтобы реакция шла с возможно полным использованием хлора, с минимальным образованием побочных продуктов и без затрагивания боковой цепи, необходимы следующие условия: 1) низкая температура; 2) наличие катализатора, способствующего вхождению хлора в ядро; 3) отсутствие прямого солнечного света, так как ультрафиолетовые лучи ориентируют хлор в боковую цепь.

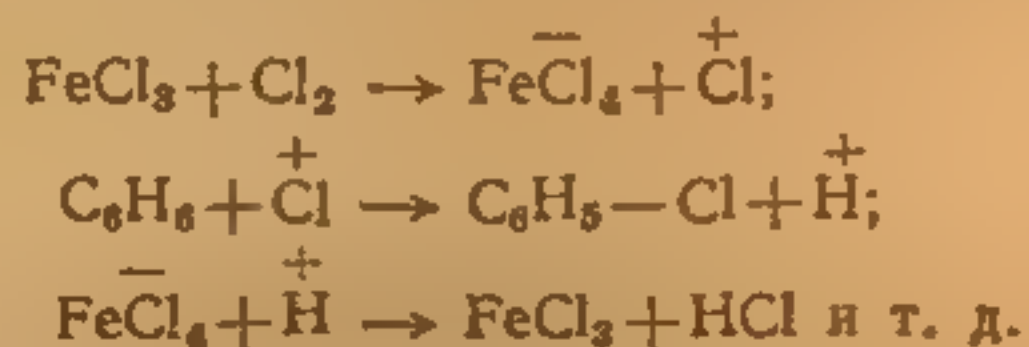
Реакция хлорирования сопровождается значительным выделением тепла (при хлорировании бензола в хлорбензол теплота реакции составляет около 40 ккал на граммоль, т. е. на 78 г вступившего в реакцию бензола). Поэтому для выполнения первого условия проведения реакции хлорирование ведут при интенсивном охлаждении, для чего хлораторы, помимо водяной рубашки, снабжают обычно еще и дополнительным внутренним змеевиком или двухстенным цилиндром.

Катализаторами, облегчающими вхождение хлора в ядро, служат железо, алюминий и их хлористые соли, а также иод. Чаще всего применяется железо в виде обрезков листов или стальных токарных стружек, которые предварительно обезжиривают обработкой горячим раствором щелочи и затем промывают водой.

Сущность каталитического действия заключается, повидимому, в способности хлорного железа (а также  $AlCl_3$ ) вызывать распад молекулы хлора на разноименно заряженные ионы-атомы:  $\overset{0}{Cl}_2 \rightarrow \overset{+}{Cl}-\overset{-}{Cl}$ <sup>2</sup>. Вследствие растворимости  $FeCl_3$  в хлорированных углеводородах такое образование положительно заряженных атомов хлора происходит во всей реакционной массе, благодаря чему процесс идет равномерно и интенсивно.

<sup>1</sup> Галогенопроизводные, в которые новый заместитель входит с большим трудом, чем в соответствующий углеводород, представляют собой исключение из этого правила. Например, бензол нитруется легче, чем хлорбензол (см. Нитрование, § 4).

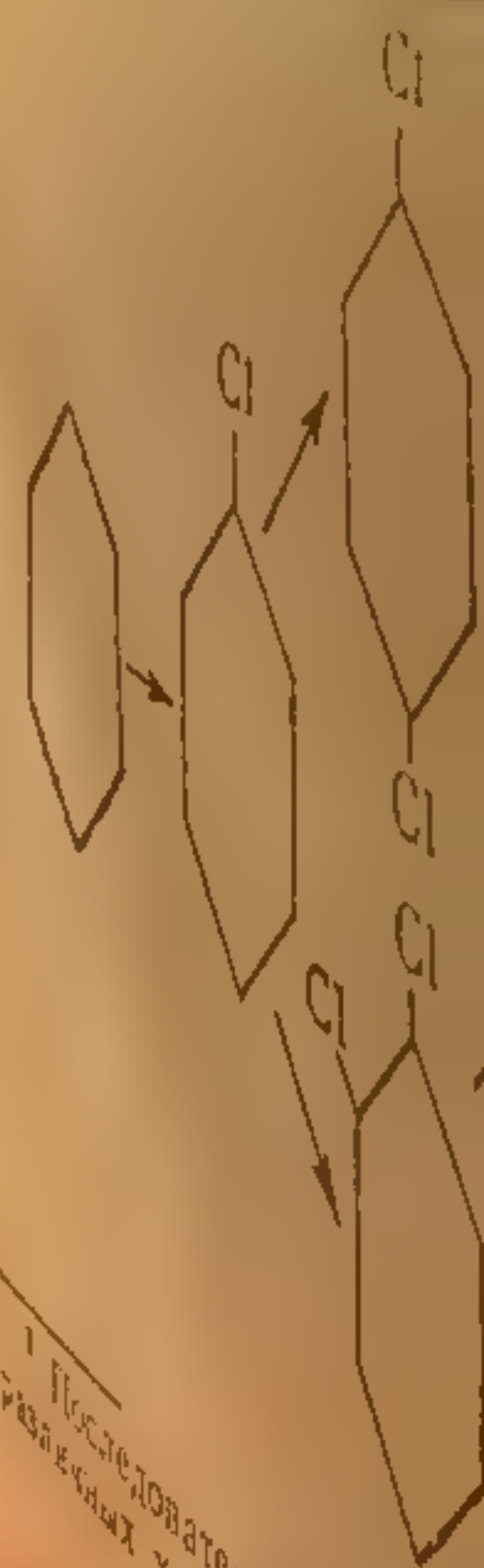
<sup>2</sup> Механизм действия катализатора может быть пояснен схемой:



При охлаждении бензола в реакционной массе постепенно оседает хлорбензол, а затем так называемых полных водородных атомов бензола хлор



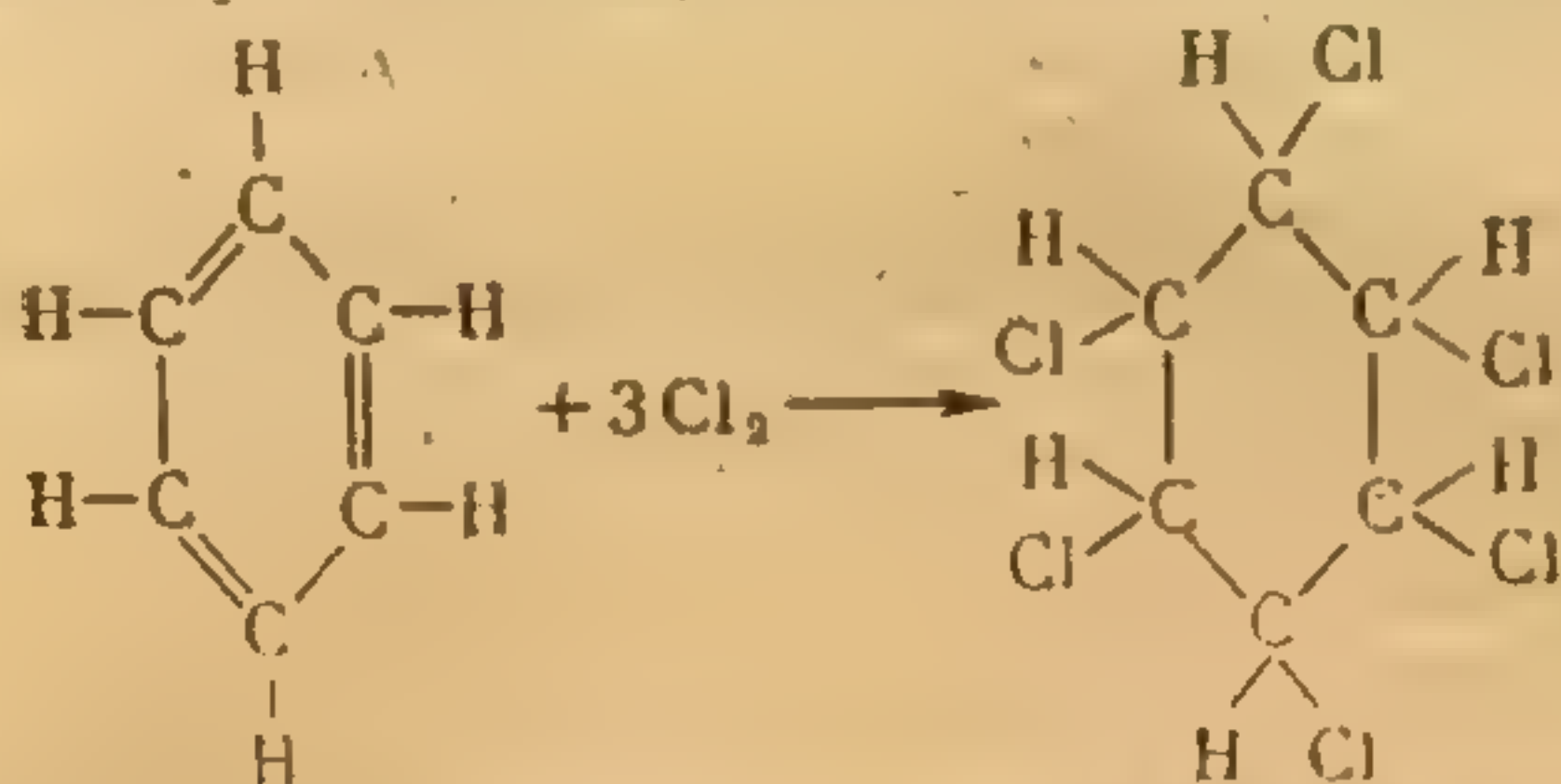
Однако по мере хода реакции бензола в реакционной массе постепенно оседает хлорбензол, а затем так называемых полных водородных атомов бензола хлор



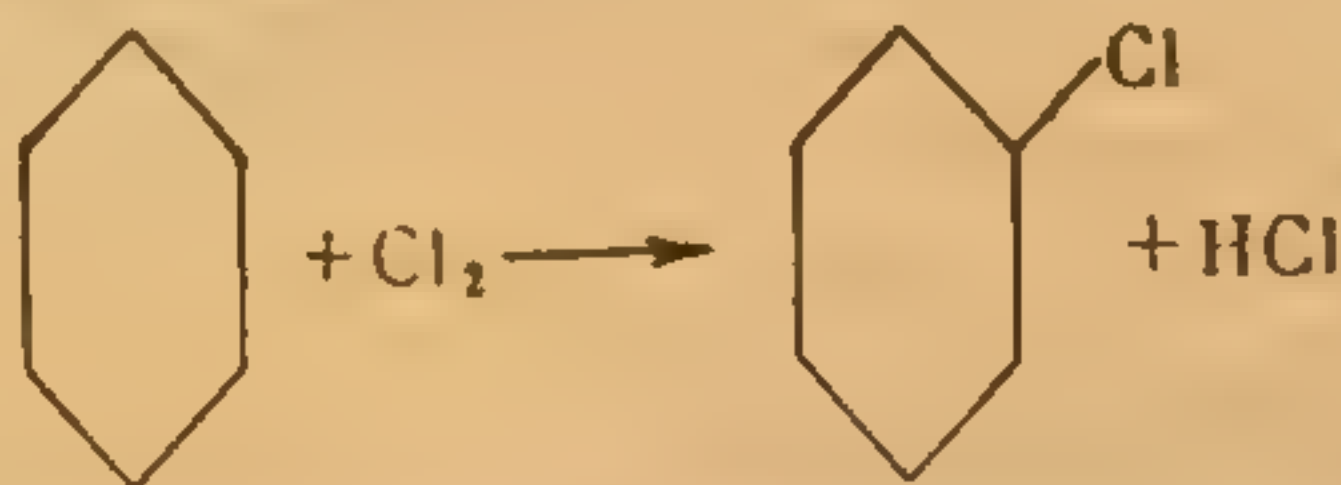
Последовательным введением хлора в бензол получают



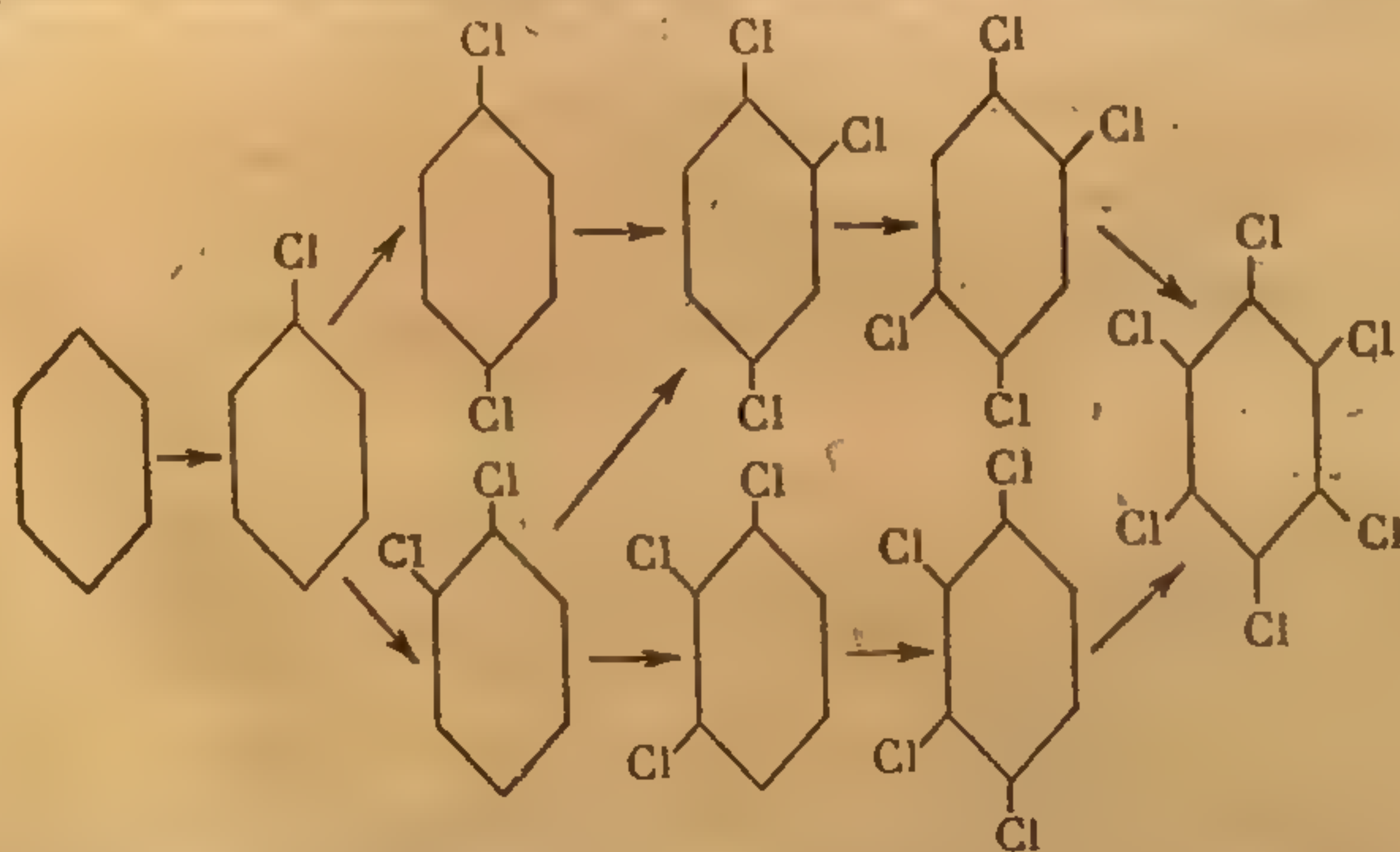
На заводах хлорирование проводится в чугунных аппаратах, поэтому требование отсутствия солнечного света соблюдается само собой. При пропускании же хлора в кипящий бензол в стеклянной колбе без катализатора, но на солнечном свете, бензол ведет себя как алифатическое ненасыщенное соединение и, присоединив шесть атомов хлора, превращается (без выделения хлористого водорода) в гексахлорциклогексан:



При соблюдении всех указанных условий хлорирование бензола идет с образованием монохлорбензола:



Однако по мере хода процесса хлорирования концентрация хлорбензола в реакционной массе постепенно повышается, а количество исходного бензола соответственно понижается. Вследствие этого при непрерывном поступлении свежего хлора идут реакции дальнейшего хлорирования монохлорбензола, вначале с образованием дихлорбензолов (орто- и пара-), а затем так называемых полихлоридов, вплоть до замещения всех шести водородных атомов бензола хлором с образованием гексахлорбензола<sup>1</sup>:

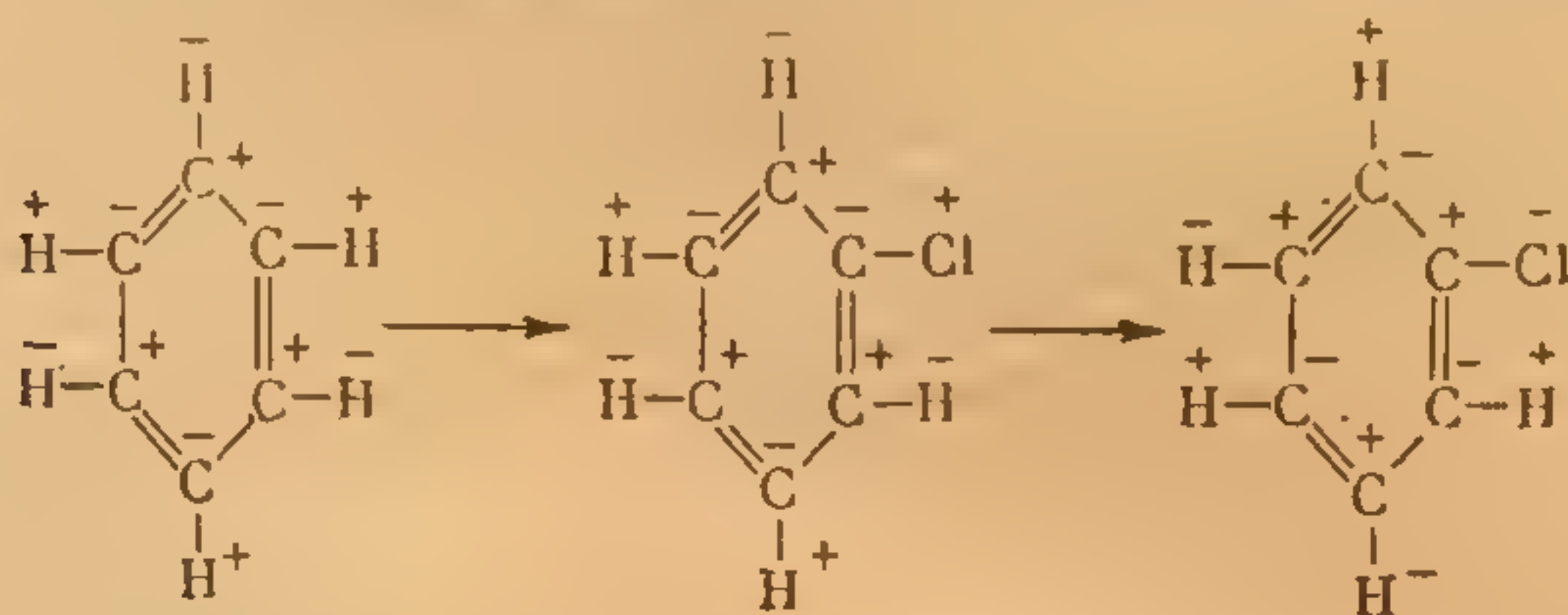


<sup>1</sup> Последовательным введением в бензольный цикл хлора можно получить 12 различных хлорзамещенных бензола.



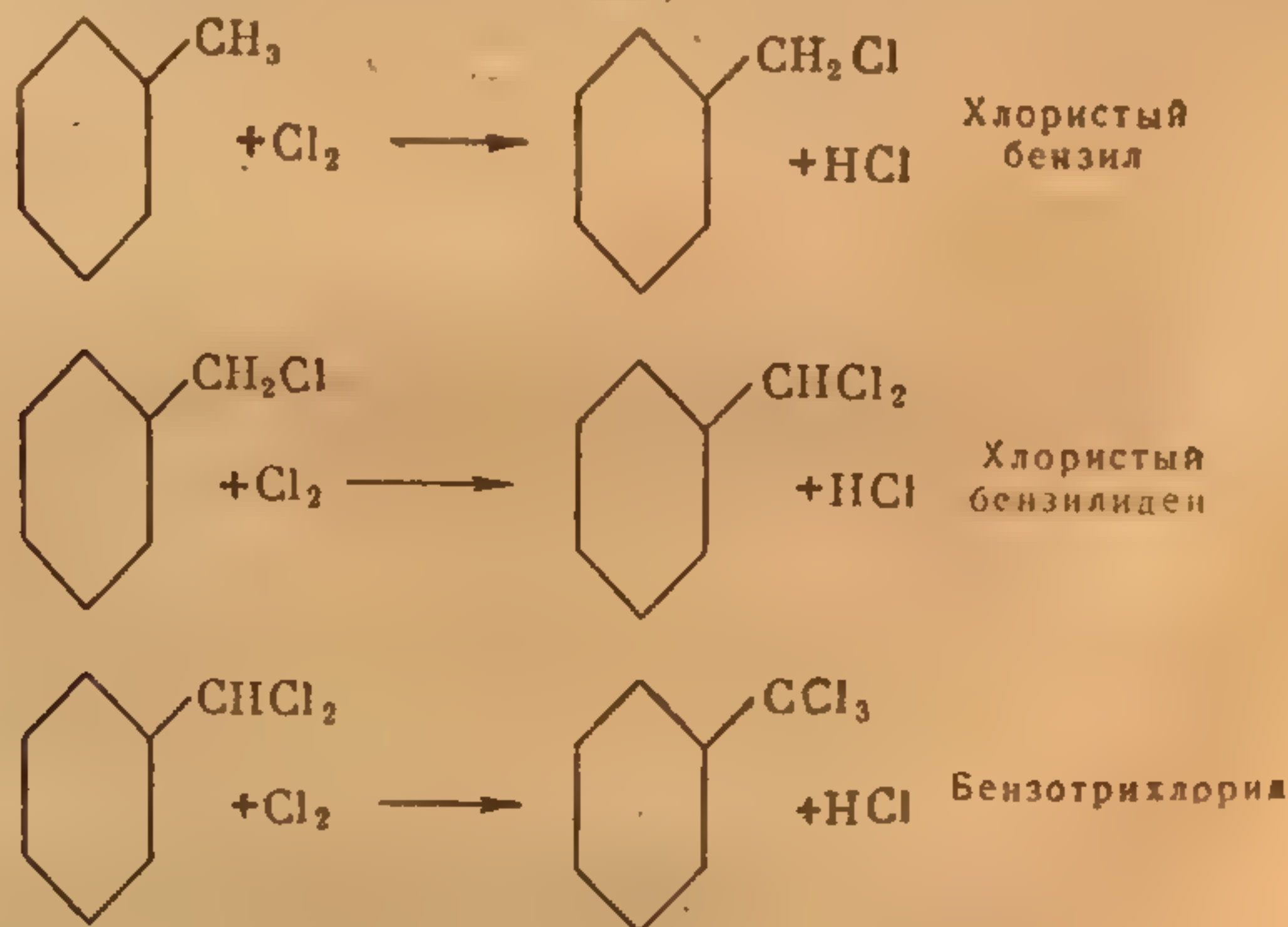
Указанный процесс «перехлорирования» является следствием закона действия масс, и единственный способ борьбы с ним—прекращение процесса хлорирования при наличии еще достаточного количества не вступившего в реакцию бензола. При нормальных температурных условиях (30—40°) хлорирование бензола прекращают, когда содержание его в реакционной массе снизится примерно до 35%, причем количество полихлоридов будет все же составлять около 10%. Таким образом, продукт реакции содержит лишь около 55% хлорбензола.

Способность хлора (вообще галогенов) замещать водородные атомы бензольного кольца подряд (вицинально) не противоречит изложенному выше механизму вхождения его на место положительно заряженного водорода. Вследствие большого сродства галогенов к электрону введенный атом хлора перетягивает электрон атома углерода на себя, благодаря чему последний приобретает положительный заряд, что индуцирует положительный заряд водородного атома при соседнем углероде.



§ 6. Хлорирование в боковую цепь. Для хлорирования ароматического углеводорода в боковую цепь необходимы следующие условия: 1) высокая температура (нагревание до кипения); 2) полное отсутствие железа; 3) по возможности прямое солнечное освещение или освещение кварцевой лампой, свет которой богат ультрафиолетовыми лучами.

При соблюдении этих условий хлорирование, например, толуола, протекает с последовательным замещением атомов водорода метильной группы атомами хлора (реакция металепсии):





Процесс хлорирования в боковую цепь проводится обычно при температуре, близкой к температуре кипения исходного углеводорода, а иногда и в парах кипящего вещества. Поэтому здесь требуется не охлаждение, а, наоборот, нагревание реактора.

Так, хорошие результаты в смысле полноты реакции и отсутствия примесей дает стеклянная аппаратура, особенно прибор Н. И. Курсанова (рис. 6), примененный Н. Д. Зелинским для получения хлористого бензила.

Пары кипящего толуола, имеющие температуру  $110^{\circ}$ , поднимаются в верхнюю стеклянную часть аппарата, где реагируют с поступающим хлором. Образующийся хлористый водород удаляется через обратный холодильник, в котором конденсируются увлекаемые с  $\text{HCl}$  пары толуола. Хлористый бензил (температура кипения  $179^{\circ}$ ), получившийся в результате реакции, стекает в нижний сосуд и тем самым удаляется из сферы реакции, так как кипит значительно выше толуола.

Благодаря этому можно весь взятый толуол перевести в хлористый бензил без образования высших степеней хлорирования.

Такие же результаты дают применяемые в промышленности колонны из теплоустойчивого стекла, в которых горячий углеводород (например, толуол) непрерывно стекает сверху вниз, а навстречу ему движется газообразный хлор, половина которого уходит из верхней части колонны уже в виде хлористого водорода.

Применение стеклянной аппаратуры позволяет вести процесс при облучении естественным или искусственным светом. При работе же в металлических аппаратах пользуются катализаторами, ускоряющими и облегчающими хлорирование боковой цепи. Катализаторами при хлорировании в боковую цепь служат: треххлористый фосфор  $\text{PCl}_3$ , однохлористая сера  $\text{S}_2\text{Cl}_2$ , а также органические перекисные соединения, например, перекись бензоила

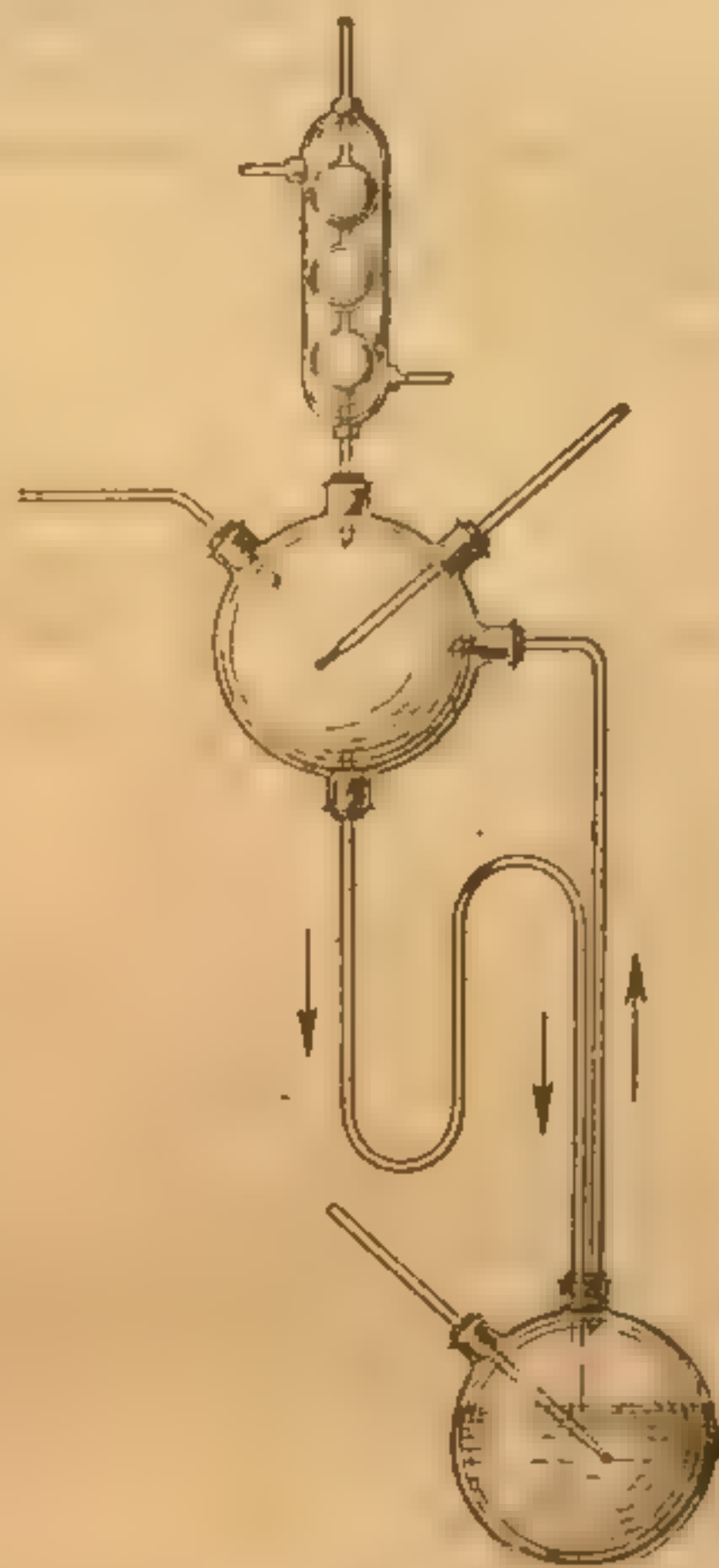
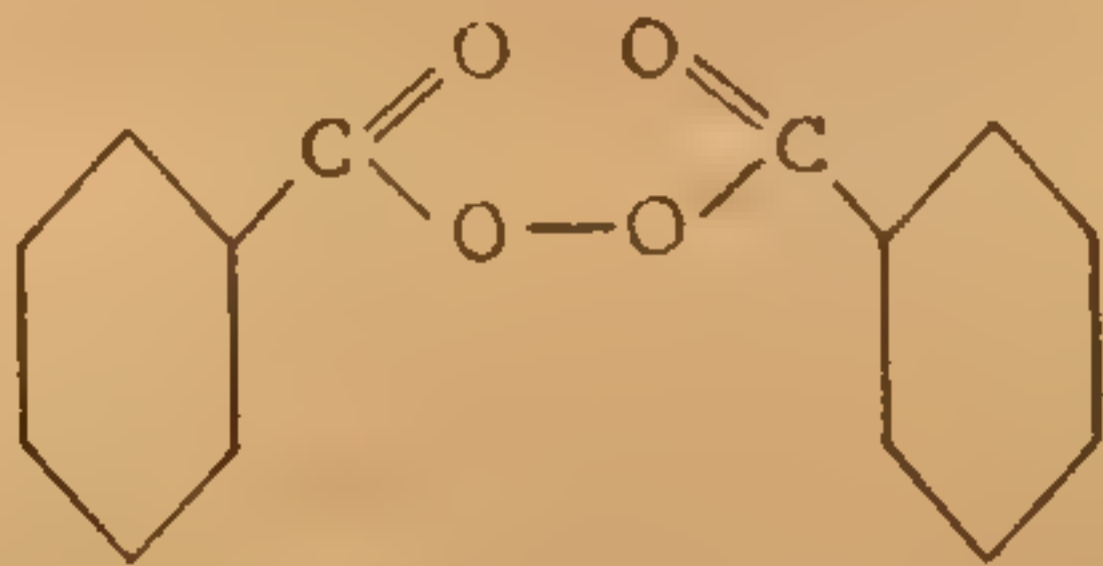


Рис. 6. Прибор Н. И. Курсанова.



и даже нитробензол. Этих катализаторов берут в количестве около 0,1% от веса реакционной массы, в которой они хорошо растворимы.

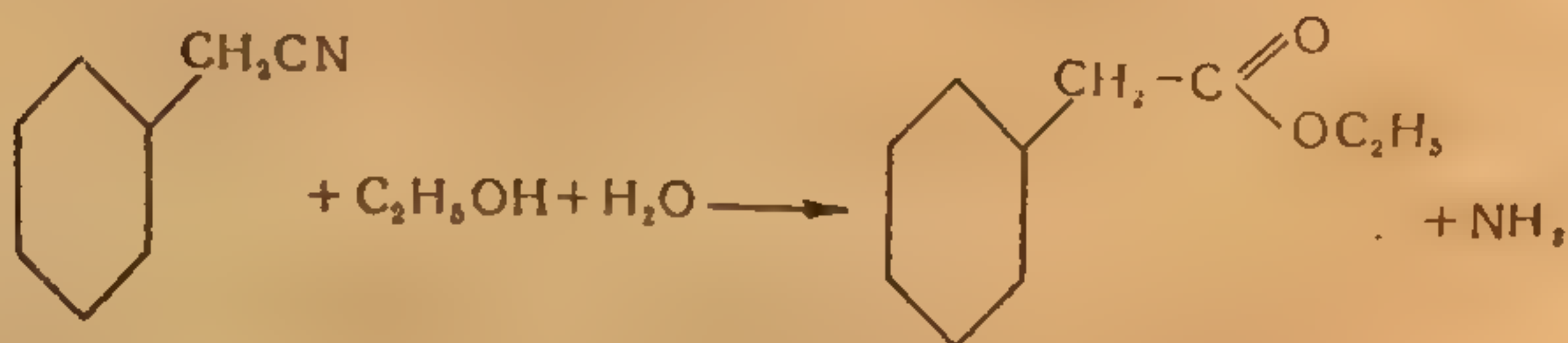
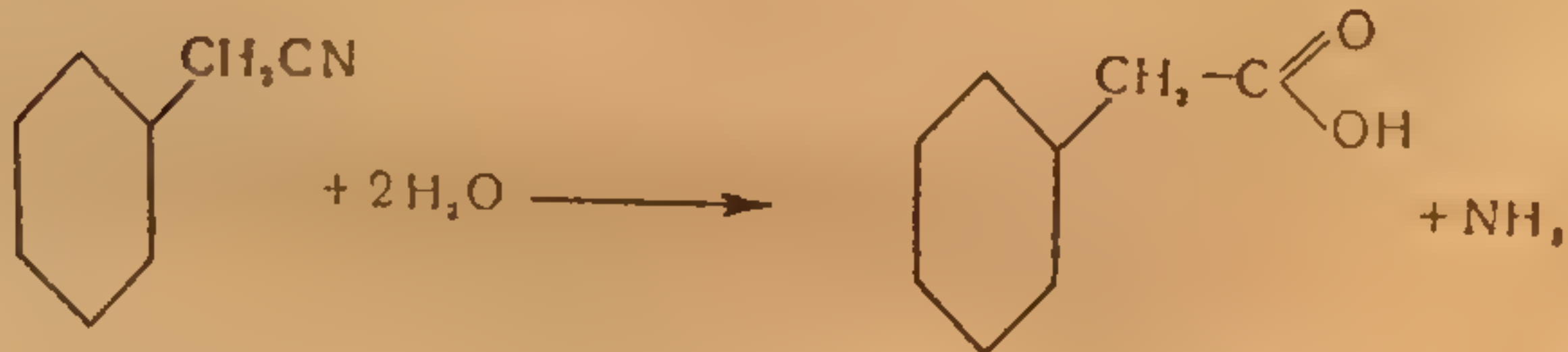
Чтобы исключить возможность соприкосновения реакционной массы с железом, хлоратор должен быть тщательно оцинкован особенно чистым



При получении монозамещенного в боковой цепи необходимо также оставлять в реакционной массе некоторое количество непрохлорированного углеводорода. При хлорировании толуола на хлористый бензил получаемая реакционная масса содержит:

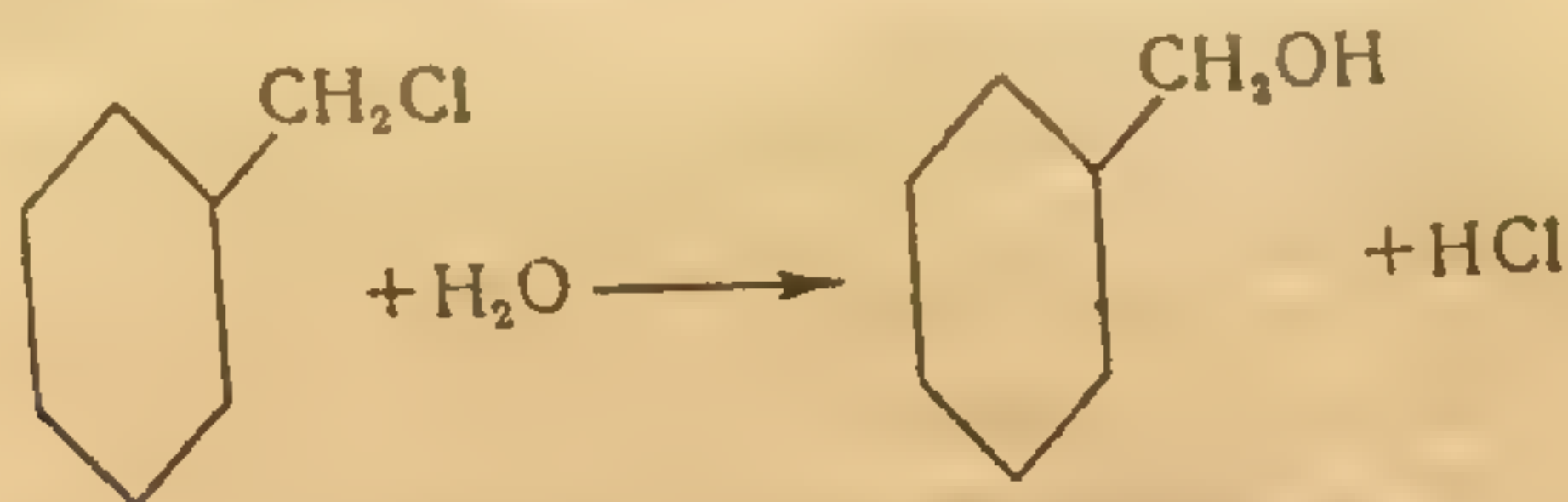
» 4% хлортолуола.

Наиболее важными реакциями этих групп являются следующие.

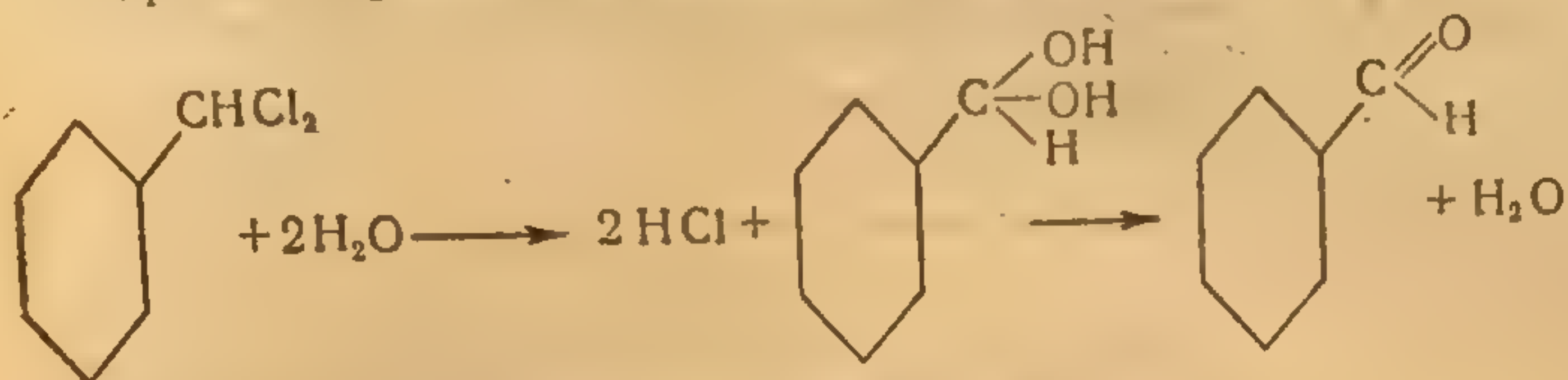
ClCC1=CCCCC1.[Na+].[CN-]>>N#CCCCC1=CCCCC1.[Na+].[Cl-]



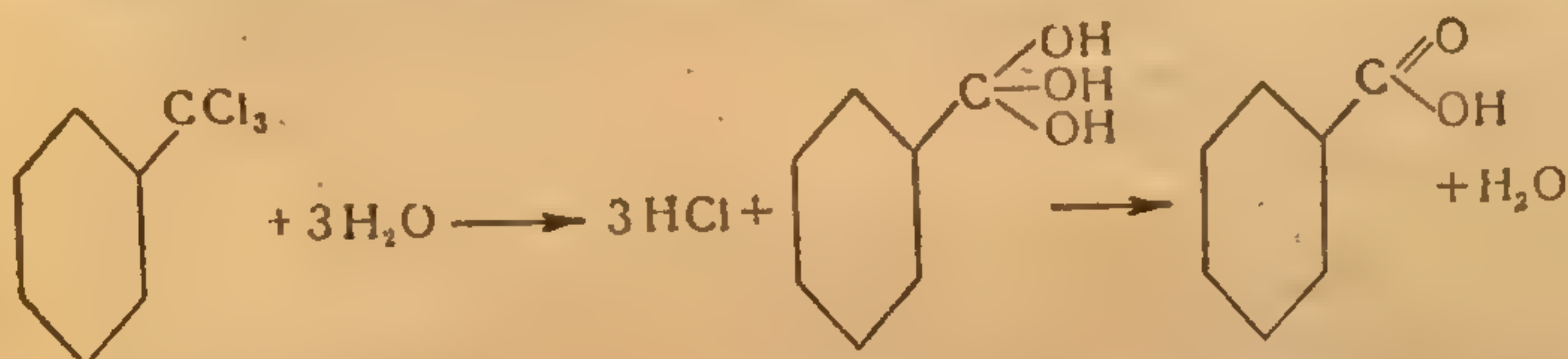
Гидролиз хлористого бензила в бензиловый спирт:



Гидролиз хлористого бензилидена в бензальдегид:



Гидролиз бензотрихлорида в бензойную кислоту:



Процесс омыления, как известно, ускоряется при повышении температуры и в присутствии кислот или щелочей благодаря увеличению концентрации ионов  $\text{H}^+$  или  $\text{OH}^-$ , участвующих в реакции. Вследствие этого гидролиз хлорпроизводных идет особенно легко, так как одним из продуктов реакции является  $\text{HCl}$ .

Поэтому, во избежание протекания реакций гидролиза в самом хлораторе, следует уделять особое внимание сухости загружаемого толуола и впускаемого хлора.

§ 7. Производство хлорбензола. В технике хлорирование бензола производится в больших (до  $12 \text{ м}^3$  емкости) чугунных аппаратах, снабженных внутренними полками для размещения железных обрезков, служащих катализатором (рис. 7 и 8). В нижнюю часть аппарата через барботер подается газообразный хлор, который поступает из баллонов или цистерн в жидком виде в испаритель и далее в хлоратор; количество и скорость поступления хлора замеряются соответствующими контрольно-измерительными приборами—ротаметрами (рис. 9). Требуемая температура реакционной среды ( $30\text{—}40^\circ$ ) поддерживается с помощью водяного охлаждения через наружную рубашку аппарата и внутреннюю поверхность охлаждения в виде двухстенного цилиндра.

Выделяющиеся из хлоратора газы, главным образом хлористый водород с примесью не вошедшего в реакцию хлора, отводятся в поглотительную систему, в которой сначала происходит растворение хлористого водорода в воде с образованием технической ( $27\text{—}28\%$ ) соляной кислоты, а затем улавливание хлора при помощи железных стружек, орошаемых водой.

По достижении хлорируемой массой установленного удельного веса (обычно около 1,0, так как удельный вес бензола равен 0,88, а хлор-



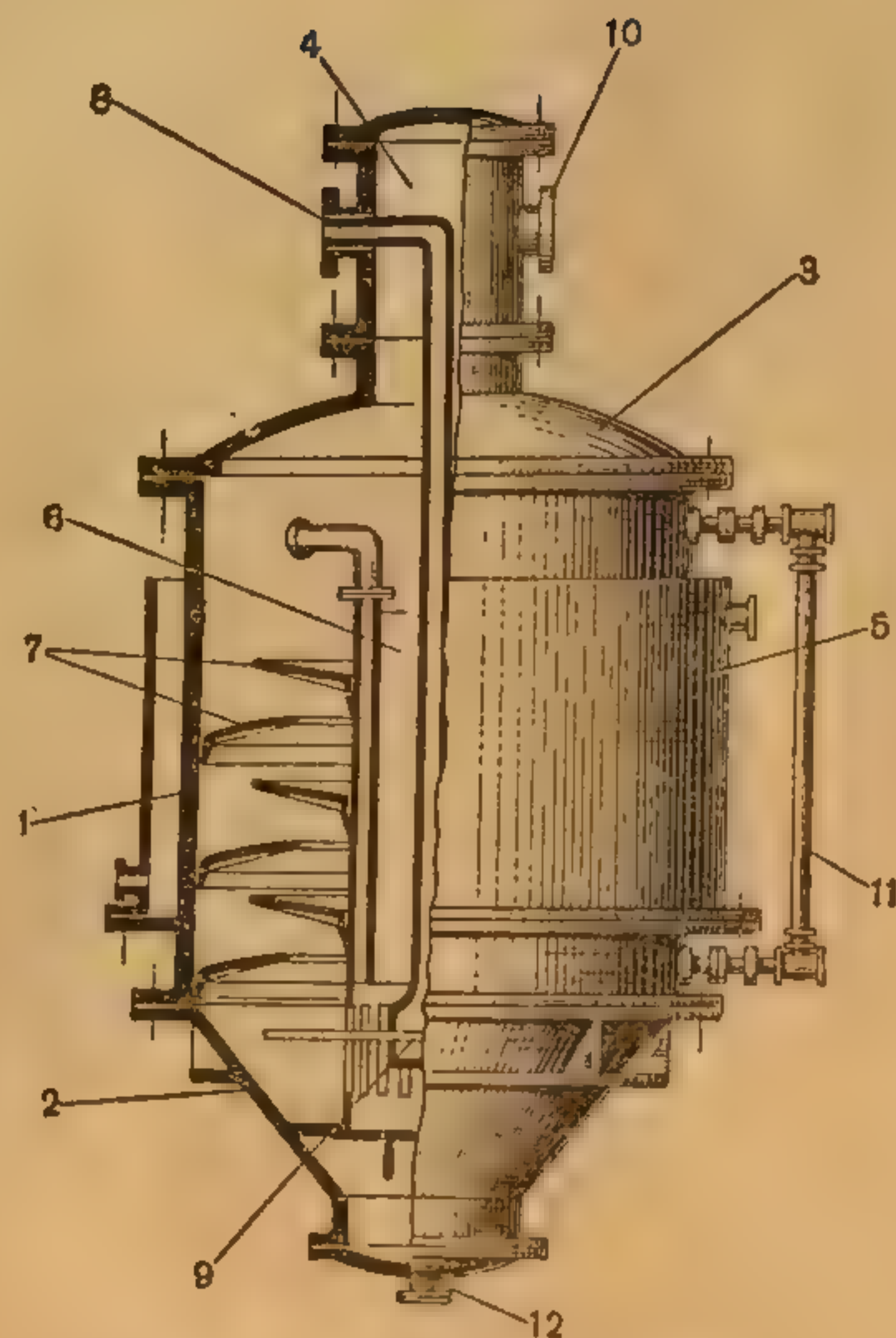


Рис. 7. Хлоратор для бензола.  
1—корпус; 2—дно; 3—крышка; 4—колпак-каплеотделитель; 5—рубашка для наружного охлаждения; 6—двустенный цилиндр для внутреннего охлаждения; 7—полки для катализатора; 8—штуцер для ввода хлора; 9—барботер для хлора; 10—штуцер для отвода хлористого водорода; 11—указатель уровня; 12—штуцер для загрузки и выгрузки хлоратора.

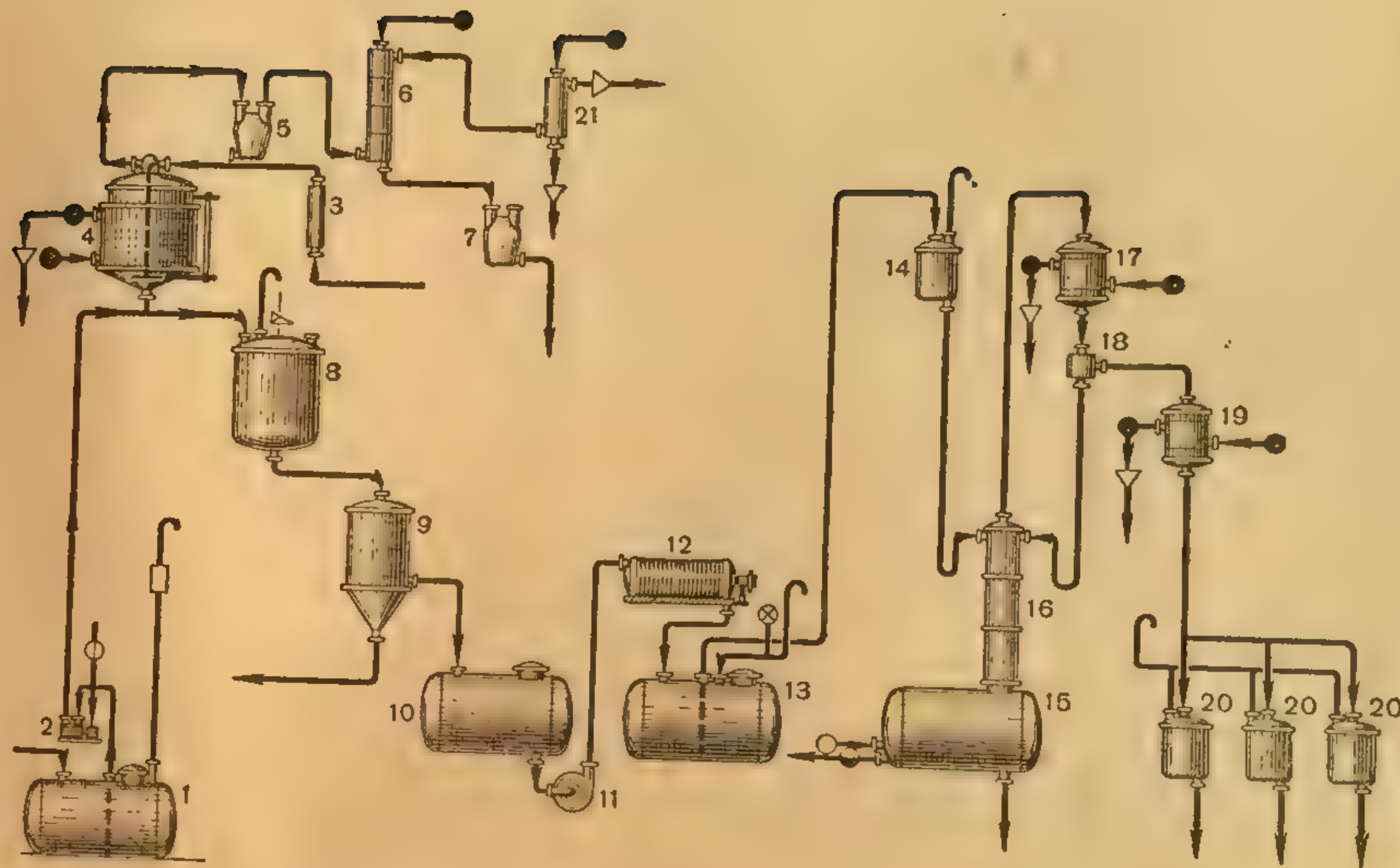


Рис. 8. Схема производства хлорбензола.  
1—цистерна для бензола; 2—паровой насос; 3—ротаметр; 4—хлоратор; 5—брызгоуловитель; 6—абсорбционная колонна; 7—сборник соляной кислоты; 8—нейтрализатор; 9—отстойник; 10—сборник; 11—центробежный насос; 12—фильтрпресс; 13—сборник; 14—мерник; 15—перегонный куб; 16—ректификационная колонна; 17—дефлегматор; 18—разделитель; 19—конденсатор; 20—приемники фракций; 21—поглотитель хлора.



Рис. 9. Ротаметр.  
1—подводящий штуцер; 2—отводящий штуцер; 3—градусная трубка; 4—твинг; 5—ребра; 6—ротатор; 7—ограничитель.

ной, дефлегматором и холодильником по температурам отгонки в отдельные приемники. В результате разгонки (кубовый остаток). Хлорбензол (жидкий остаток), около 1,3) температуры кипения и расстановки в качестве реакционной среды. Если реакционная среда в качестве реакционной среды.

Анализ — в бутылке — 5 мл. (2-х л. реакционной среды).



бензола—1,13) подавать хлор в аппарат прекращают и реакционную массу передают в нейтрализатор, где она нейтрализуется содой. Выпавший осадок гидрата окиси железа отделяется сначала отстаиванием, после чего декантированная с осадка жидкость пропускается через фильтрпресс для окончательного освобождения от взвешенных частиц.

Отфильтрованная жидкость подвергается фракционной разгонке, для чего служит перегонный куб, соединенный с ректификационной колон-

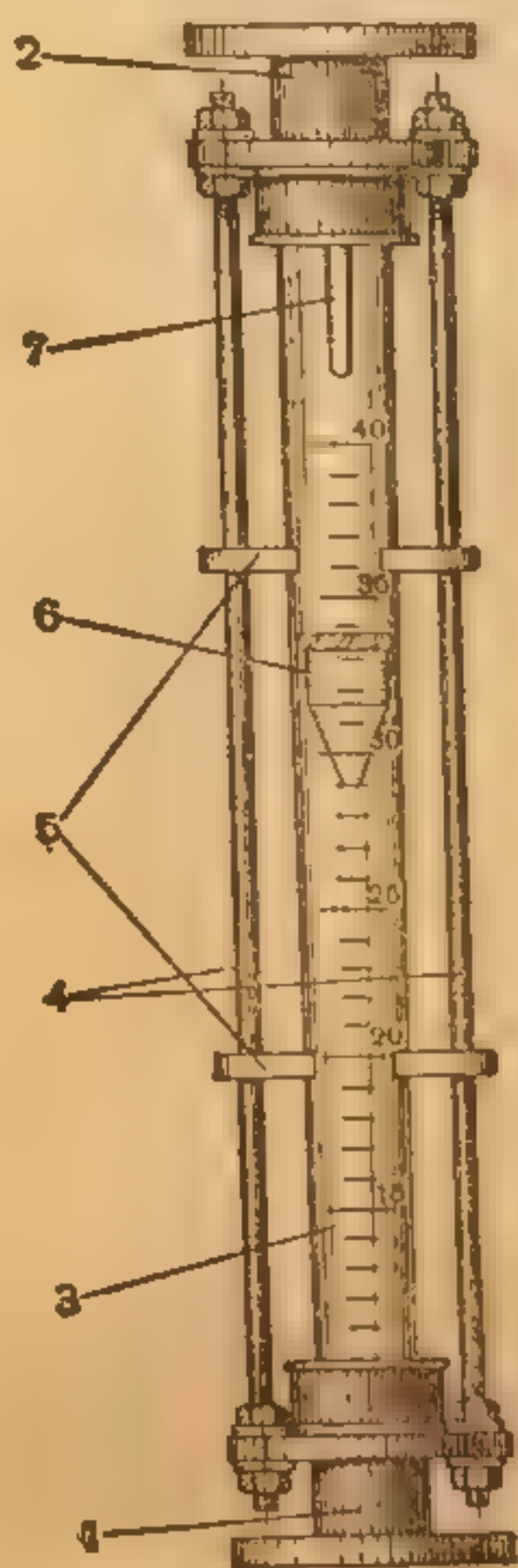


Рис. 9. Ротаметр.

1—подводящий штуцер; 2—отводящий штуцер; 3—градуированная труба; 4—тяги; 5—ребра; 6—ротатор; 7—ограничитель

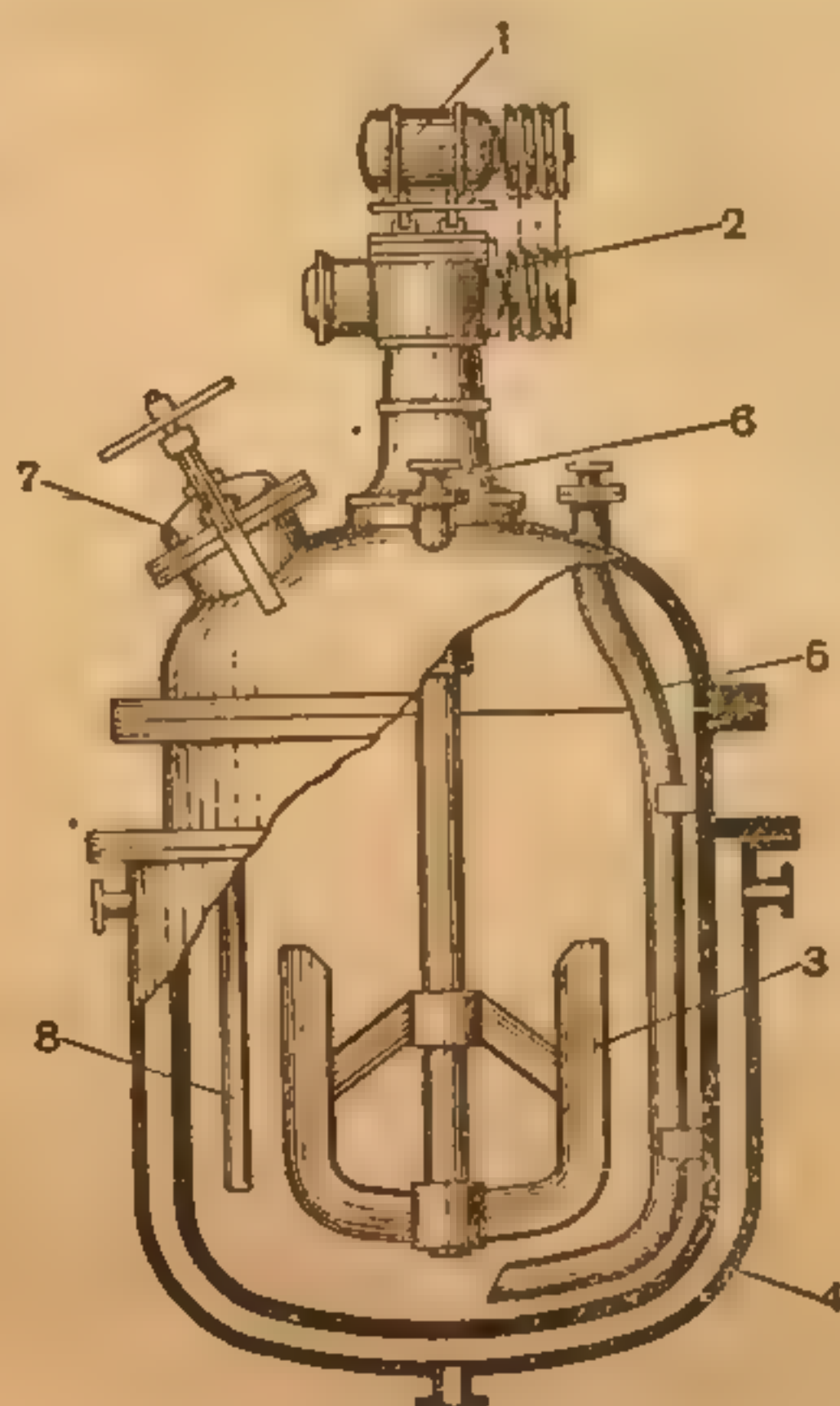


Рис. 10. Хлоратор для нитротолуола.

1—мотор; 2—редуктор числа оборотов; 3—мешалка; 4—рубашка (на фланцах); 5—труба для подачи хлора и для выдавливания; 6—штуцер для сжатого воздуха, манометра и воздушки; 7—люк; 8—гильза для термометра.

ной, дефлегматором и холодильником. Соответствующие фракции, отбираемые по температурам отгонки и по удельным весам погонов, собираются в отдельные приемники.

В результате разгонки получается около 35% бензола, около 7% промежуточной фракции, около 50% хлорбензола и около 8% полихлоридов (кубовый остаток).

Хлорбензол (температура плавления  $-4^{\circ}$ , температура кипения  $132^{\circ}$ , удельный вес 1,13) широко применяется в технологии химико-фармацевтических препаратов в качестве полупродукта для синтеза лекарственных веществ и растворителя при экстракциях и перекристаллизациях, а также в качестве реакционной среды.

Если прочность атома хлора в бензольном ядре является фактором, затрудняющим применение хлорбензола как полупродукта, то, наоборот, химическая инертность хлорбензола благоприятствует использованию его в качестве реакционной среды.



Необходимо иметь в виду значительную токсичность хлорбензола, работа с которым, особенно если он находится в нагретом состоянии, требует применения специальных мер предосторожности.

§ 8. Производство хлорнитротолуола. Хлорнитротолуол является важным полупродуктом для выработки ряда ценных лекарственных препаратов (новокаина, акрихина, риванола). Для его получения применяют технический пара-нитротолуол, содержащий до 1% воды. Первым процессом производства является обезвоживание расплавленного пара-нитротолуола путем продолжительного нагревания (около суток) до 105—110° при перемешивании.

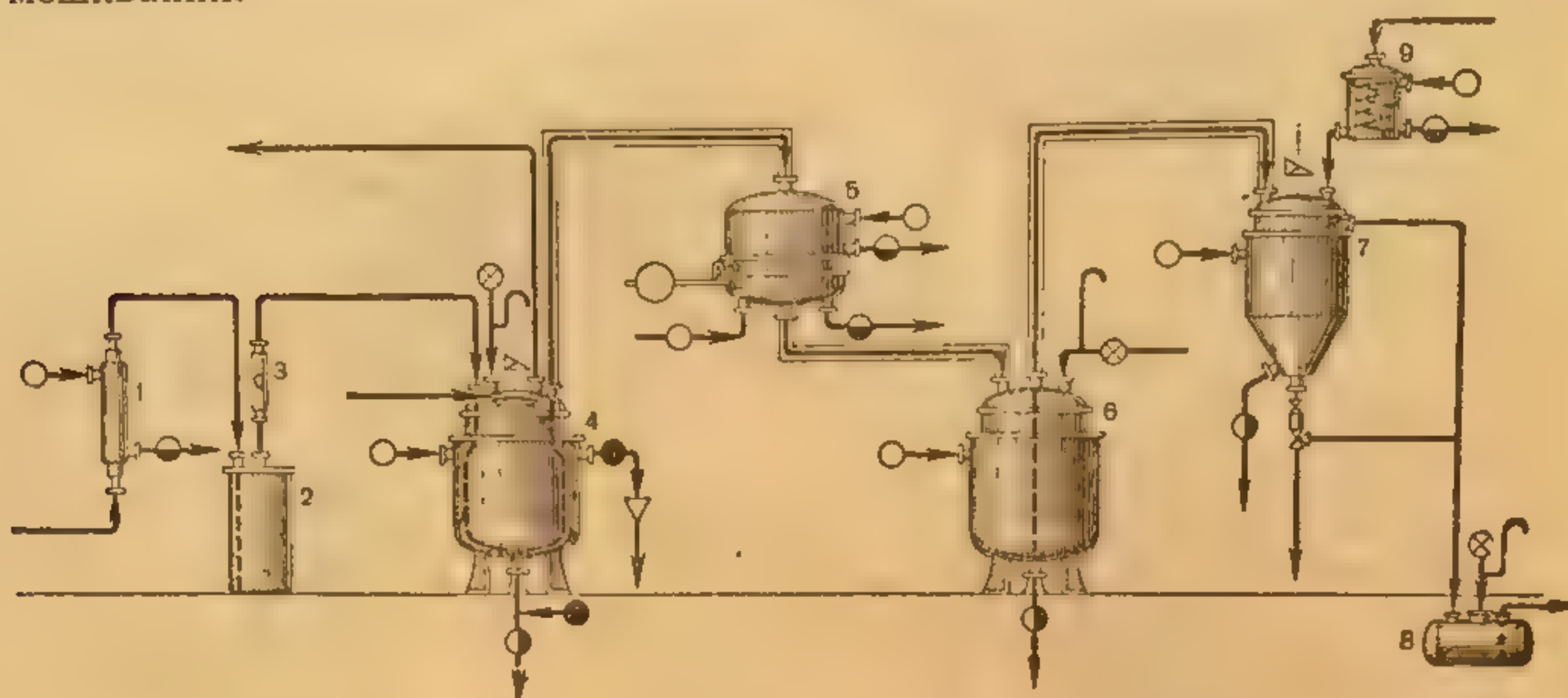


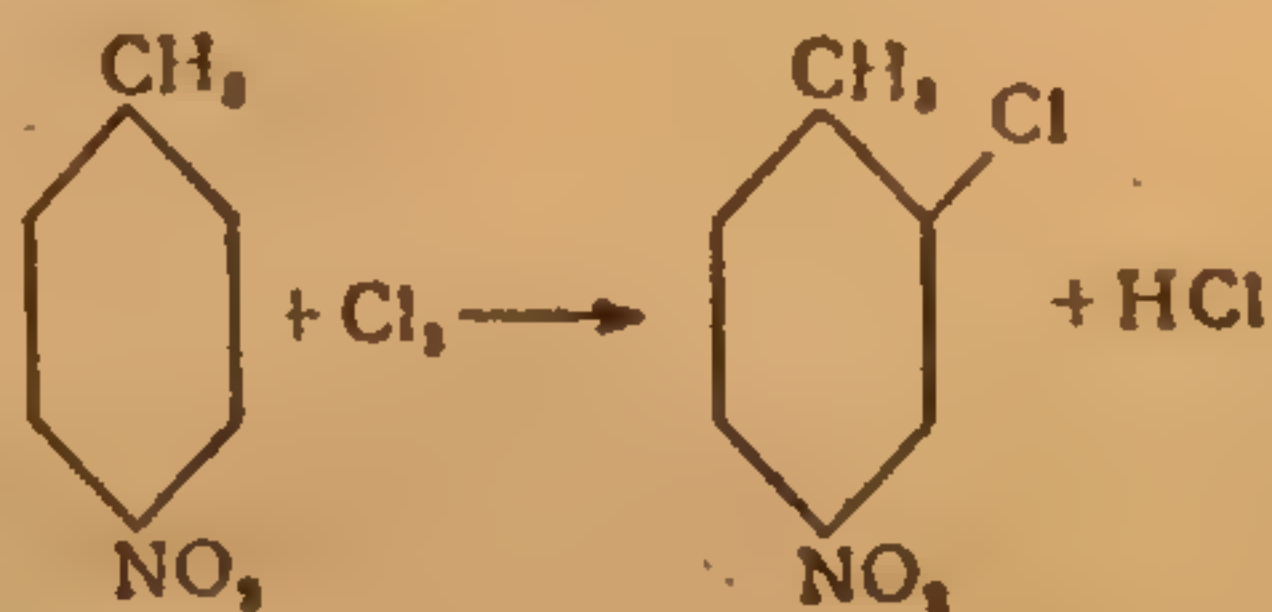
Рис. 11. Схема производства хлорнитротолуола.

1 — испаритель хлора; 2 — осушитель хлора; 3 — ротаметр; 4 — хлоратор; 5 — друк-фильтр; 6 — приемник с обогревом; 7 — промывной аппарат с обогревом; 8 — сборник промывных вод; 9 — мерник дистиллированной воды.

Хлоратор для нитротолуола и схема производства хлорнитротолуола представлены на рис. 10 и 11.

Сухой пара-нитротолуол, содержащий не более 0,5% влаги, хлорируется газообразным хлором в присутствии протравленных соляной кислотой железных обрезков.

Реакция идет по уравнению:



Так как исходный пара-нитротолуол и получаемый 2-хлор-4-нитротолуол при обычной температуре представляют собой твердые тела (температура плавления чистого пара-нитротолуола 54,5°, технического не ниже 48,5°; температура плавления чистого 2-хлор-4-нитротолуола 65°, технического обычно 56°), процесс хлорирования ведут при температуре, лежащей выше температуры застывания реакционной массы (практически при температуре около 60°). Регулируют температуру как путем нагревания или охлаждения чугунного хлоратора через пароводяную рубашку, так и изменением скорости подачи хлора, которая замеряется ротаметром.



Продолжительность процесса хлорирования около суток. Конец его определяется по температуре застывания реакционной массы и удельному весу ее (удельный вес при 60° должен быть 1,3—1,32).

По окончании хлорирования реакционная масса передается (для освобождения от твердых примесей и кусков железа) по обогреваемому трубопроводу через друк-фильтр (рис. 12 и 13) в обогреваемый сборник.

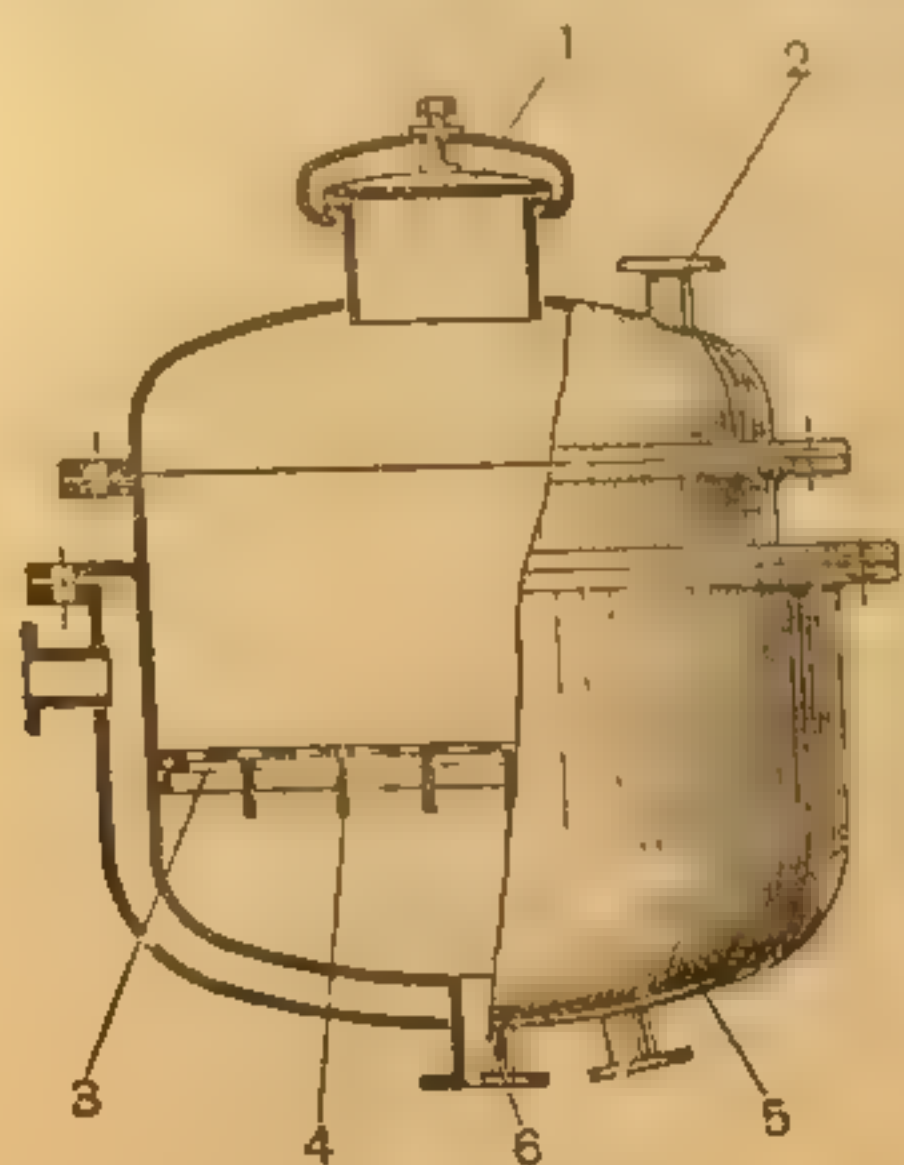


Рис. 12. Друк-фильтр с обогревом.

1—люк; 2—штуцер для подвода жидкости; 3—решетка; 4—ребра жесткости; 5—паровая рубашка; 6—штуцер для отвода фильтрата.

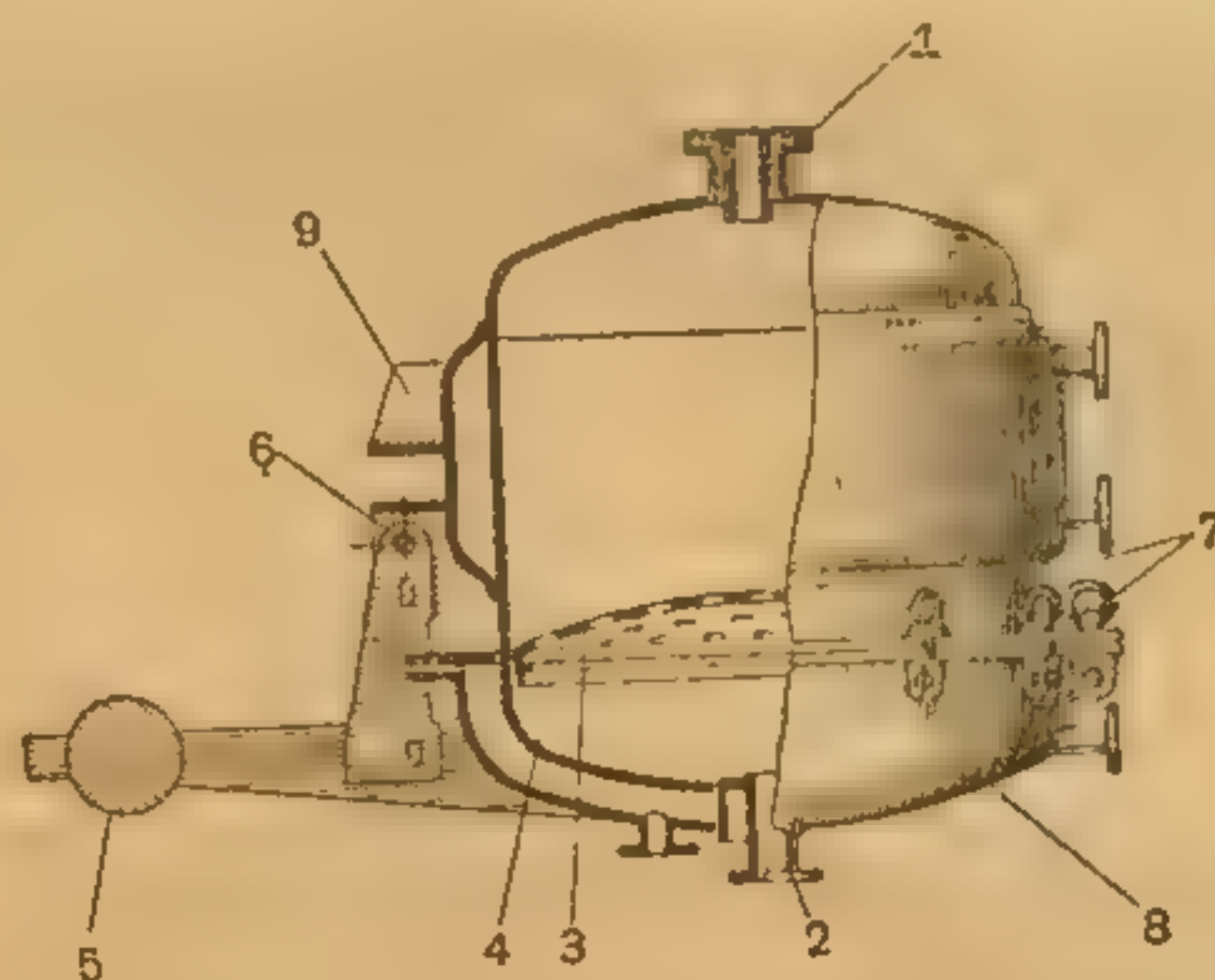
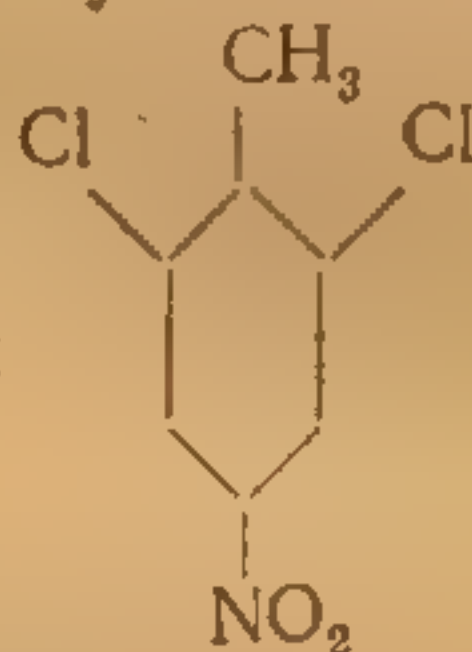


Рис. 13. Друк-фильтр с откидным дном.

1—штуцер для подвода жидкости; 2—штуцер для отвода фильтрата; 3—решетка; 4—откидное дно; 5—противовес; 6—шарнир откидного дна; 7—откидные болты; 8—паровая рубашка; 9—лапа для крепления.

Примесями к готовому продукту являются непрохлорированный пара-

нитротолуол, дихлорнитротолуол



и продукты хлорирования

боковой цепи, например,



Общее количество примесей в реакционной массе составляет 6—8%, при охлаждении они собираются в незастывающей части, образуя эвтектическую смесь низкой температуры плавления. Кроме того, продукт содержит значительное количество хлорида железа. Если хлорнитротолуол предназначен для дальнейшего хлорирования боковой цепи, то присутствие в нем даже следов железа недопустимо. Чтобы удалить железо, технический нитрохлортолуол в расплавленном состоянии промывают несколько раз в делительной воронке водой, сначала водопроводной, а затем дистиллированной. Промывку заканчивают, когда проба промывной воды дает с роданистым аммонием ( $\text{NH}_4\text{CNS}$ ) лишь слабо розовое окрашивание.

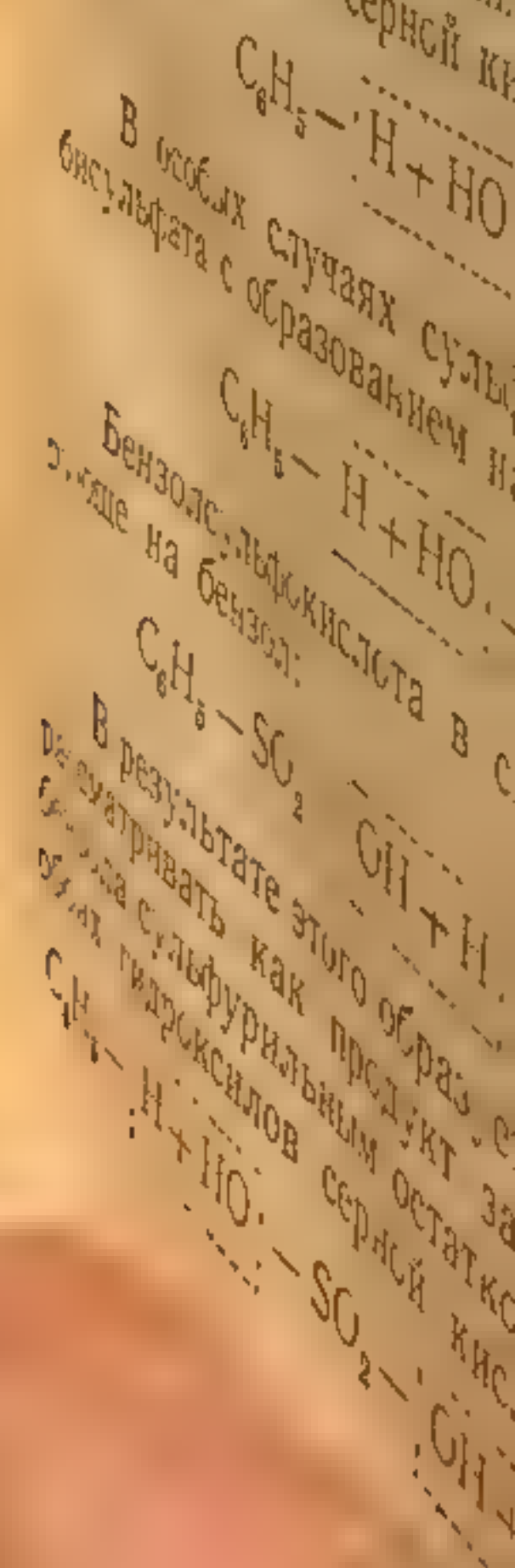


## ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется галогенированием.
2. Каково применение галогенопроизводных и почему они обычно являются хлорпроизводными.
3. Каков механизм образования галогенопроизводных.
4. Какими хлорирующими средствами производится замена водородного атома хлором.
5. Какими хлорирующими средствами достигается замена спиртового гидроксила хлором.
6. Какими хлорирующими средствами достигается замена гидроксила кислотной группы хлором.
7. В чем состоит преимущество тионилхлорида по сравнению с галогенидами фосфора.
8. Что такое заместитель в ароматическом соединении и в чем заключается правило вхождения заместителей.
9. Приведите примеры различного порядка введения заместителей в зависимости от требуемого изомера.
10. Каковы общие свойства заместителей первого и второго рода.
11. Каковы условия хлорирования ароматических соединений в ядро.
12. Каковы условия введения хлора в боковую цепь.
13. Каковы условия получения монозамещенных при хлорировании.
14. Что является постоянным отходом процесса хлорирования.
15. Каково различие в химических свойствах хлорпроизводных в зависимости от нахождения галогена в ядре или в боковой цепи.
16. Опишите производство хлорбензола.
17. Опишите производство хлорнитротолуола.

§ 1. Сульфирование  
 процесс введения в молекулу  
 жетельно заряженного ст  
 В результате сульфирования  
 атомными сульфокислотами,  
 с атомом углерода.

Как известно, кислотн  
 молекулы кислоты, получен  
 левая сульфогруппа, или  
 кты серной кислоты одно  
 лав получается двухвалент  
 аналогичный остаток сер  
 см. Галогенирование, § 2).  
 Техническое значение  
 тического ряда, поэтому в д  
 ские сульфокислоты. Они об  
 матические соединения, при  
 как замену атома водорода п  
 группой с выделением молеку  
 хсала серной кислоты. Такие  
 кислоты действием серной ки



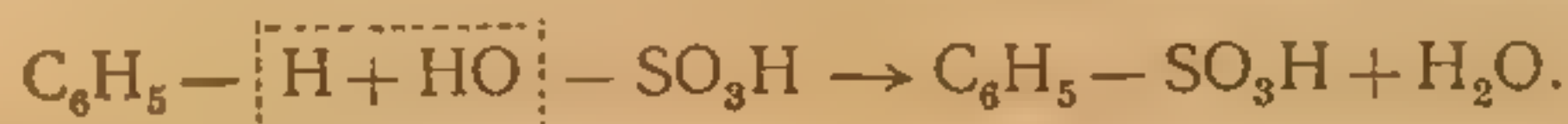


## ГЛАВА II СУЛЬФИРОВАНИЕ

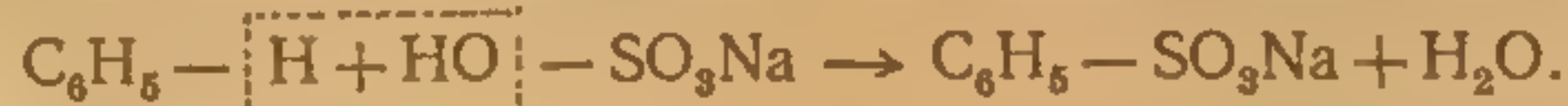
§ 1. Сульфирование и сульфокислоты. Сульфированием называется процесс введения в молекулу органического вещества одновалентного, положительно заряженного остатка серной кислоты, или сульфогруппы— $\text{SO}_3\text{H}$ . В результате сульфирования образуются соединения, называемые органическими сульфокислотами, в которых атом серы непосредственно соединен с атомом углерода.

Как известно, кислотным остатком, или ацилом, называется остаток молекулы кислоты, полученный отнятием от нее гидроксила. Так, одновалентная сульфогруппа, или сульфонил, образуется при отнятии от молекулы серной кислоты одного гидроксила; при отнятии обоих гидроксильных групп получается двухвалентный остаток— $\text{SO}_2$ —, называемый сульфурилом (аналогичный остаток сернистой кислоты— $\text{SO}$ —называется тионилем, см. Галогенирование, § 2).

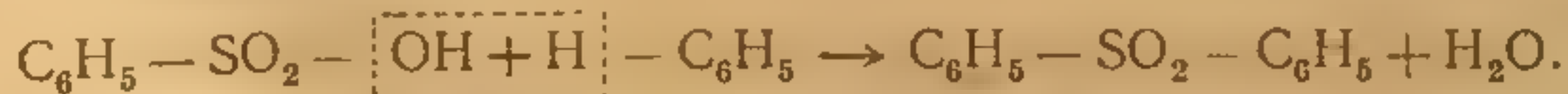
Техническое значение имеют преимущественно сульфокислоты ароматического ряда, поэтому в дальнейшем мы будем изучать лишь ароматические сульфокислоты. Они образуются при действии серной кислоты на ароматические соединения, причем реакцию сульфирования можно представить как замену атома водорода при ариле (ароматическом радикале  $\text{Ar}$ ) сульфогруппой с выделением молекулы воды за счет этого атома водорода и гидроксила серной кислоты. Таким образом, получение, например, бензолсульфокислоты действием серной кислоты на бензол выразится схемой:



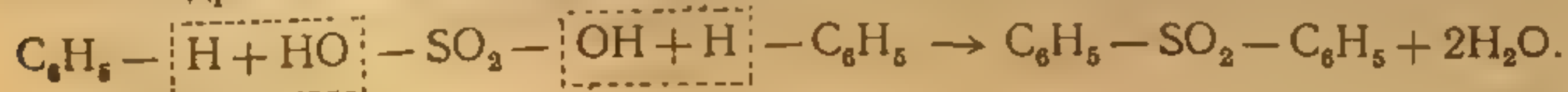
В особых случаях сульфирование может происходить при действии бисульфата с образованием натриевой соли бензолсульфокислоты:



Бензолсульфокислота в свою очередь способна действовать сульфлирующе на бензол:



В результате этого образуется дифенилсульфон. Последний можно тоже рассматривать как продукт замены атомов водорода в двух молекулах бензола сульфурильным остатком с выделением двух молекул воды за счет обоих гидроксильных групп серной кислоты:





Сульфоны обычно образуются как побочные продукты при реакциях сульфирования.

Сульфокислоты и сульфоны существенно отличаются от кислых и средних эфиров серной кислоты, которые получают действием серной кислоты на спирты и в которых атом серы присоединен к углероду посредством ковалентного атома. Реакция образования эфира (этерификация) обратима, вследствие того что сложные эфиры легко гидролизуются даже реакционной водой.

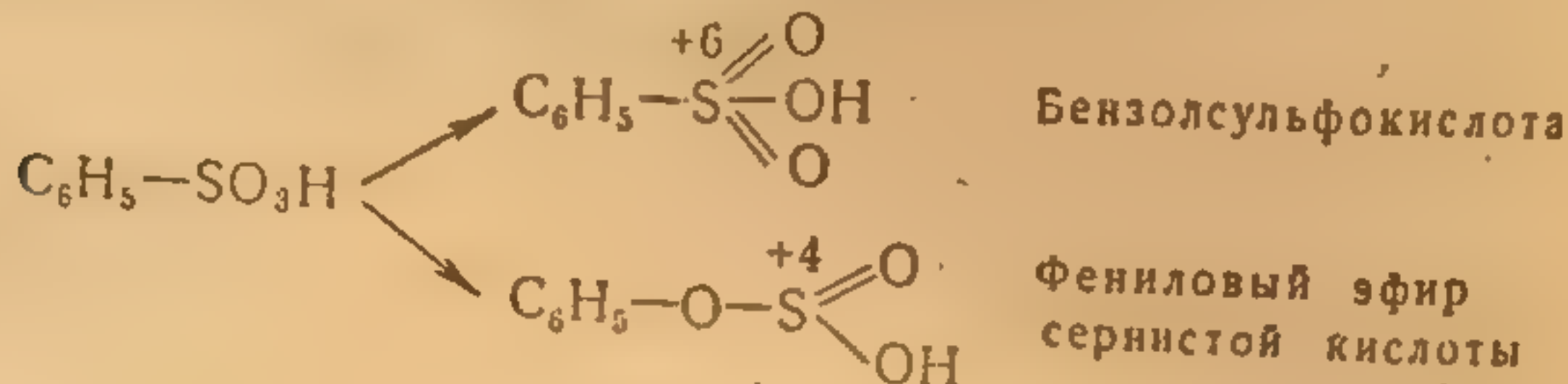


Кислый метиловый эфир серной кислоты  
(метилсерная кислота)



Средний метиловый эфир серной кислоты  
(диметилсульфат)

§ 2. Свойства сульфокислот. По своему строению сульфокислоты изомерны сложным эфирам сернистой кислоты:



При некоторых условиях, например, при нагревании со щелочами до высокой температуры, они реагируют как сложные эфиры. Обычно же сульфокислоты обладают всеми свойствами одноосновных кислот, т. е. образуют соли, хлорангидриды, амиды и сложные эфиры. Например:



Бензолсульфокислый натрий.  
или бензолсульфонат натрия



Бензолсульфохлорид



Бензолсульфамид



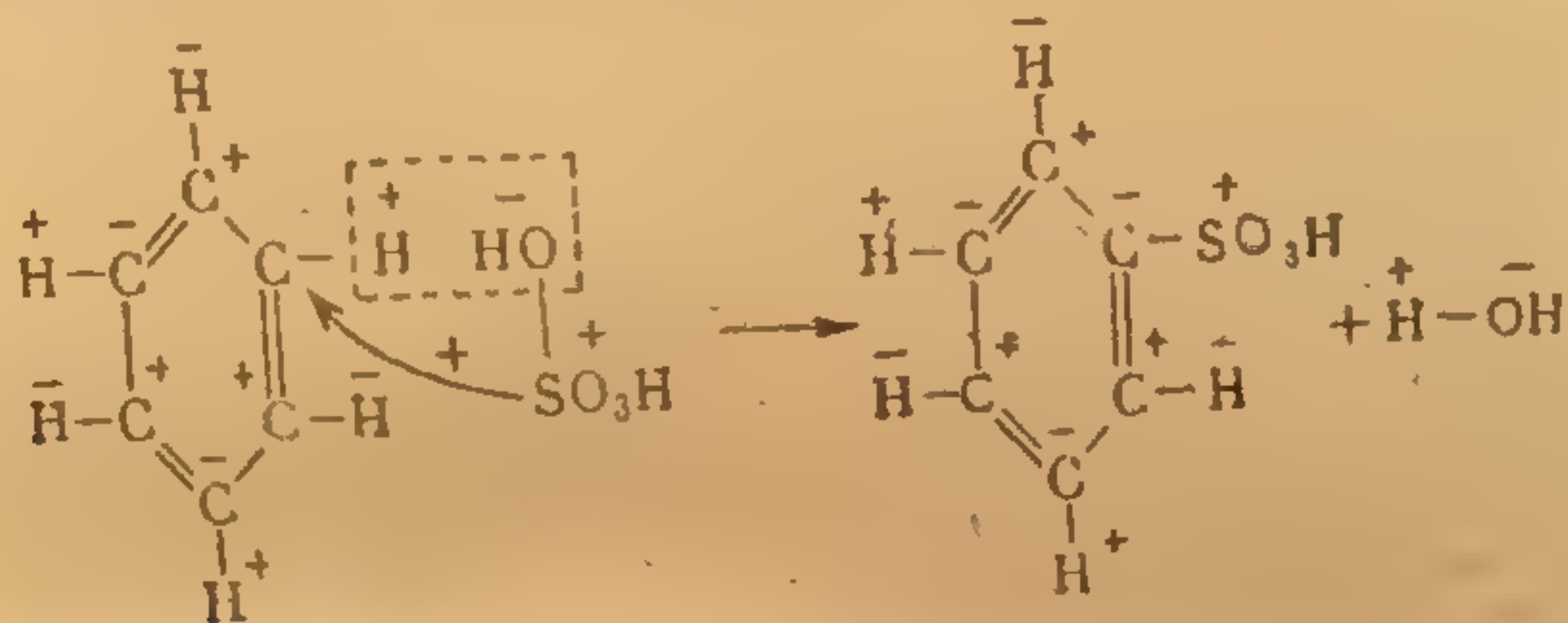
Метиловый эфир  
бензолсульфокислоты



Важным свойством сульфокислот является хорошая растворимость в воде их кальциевых и бариевых солей<sup>1</sup>, что позволяет выделять сульфокислоты из смеси с серной кислотой, кальциевая и бариевая соли которой, как известно, нерастворимы. Примесь сульфонов, получающихся в результате побочных реакций, тоже остается в осадке, так как сульфоны совсем не образуют солей, а сами нерастворимы в воде.

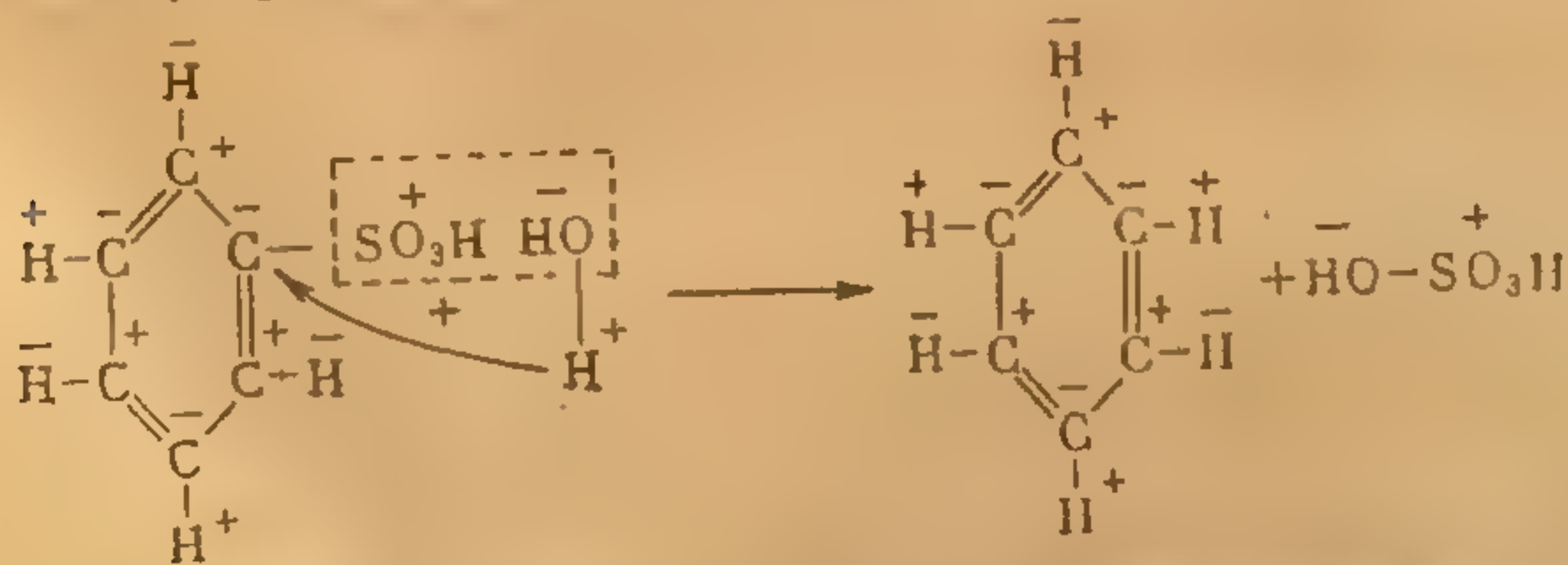
Ароматические сульфокислоты находят широкое применение как в качестве полупродуктов, для последующей замены сульфогруппы гидроксильной группой (см. Гидроксильрование, § 3) или нитрогруппой (см. Нитрование, § 4), так и в качестве готовых лекарственных препаратов. В последние сульфогруппа вводится обычно для сообщения им растворимости в воде, например, в тиоколе или растворимом красном стрептоциде. Иногда же от наличия сульфогруппы зависят лечебные свойства препарата, как, например, в сульфаниламидных соединениях (белом стрептоциде, сульфидине и др.).

§ 3. Механизм процесса сульфирования и гидролиза сульфокислот. Механизм реакции сульфирования состоит в замещении положительно заряженного атома водорода в бензольном ядре положительно заряженным остатком серной кислоты, гидроксил которой образует с этим атомом электронейтральную молекулу воды:



Как видно из формулы строения, сульфогруппа является заместителем второго рода и ориентирует следующий заместитель в мета-положение.

При нагревании сульфокислоты с разведенной серной кислотой или при обработке сульфомассы острым паром происходит реакция отщепления сульфогруппы с образованием исходного углеводорода, т. е. процесс гидролиза. Механизм процесса гидролиза можно изобразить схемой, обратной схеме сульфирования:



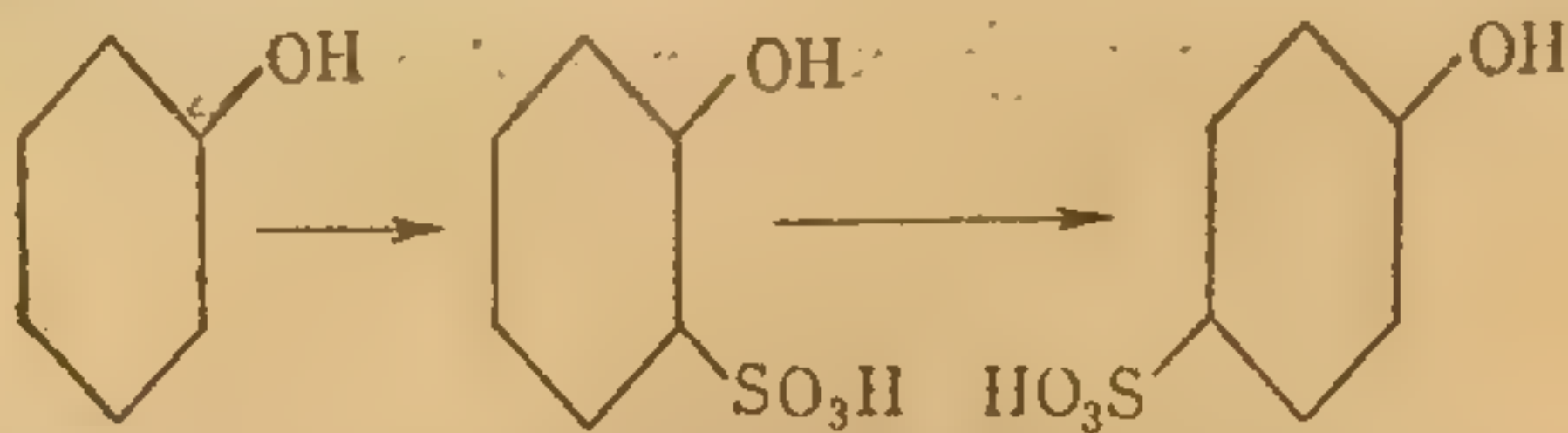
Для различных сульфокислот легкость гидролиза зависит от характера исходного продукта, наличия заместителей и положения сульфо-

<sup>1</sup> Этим же свойством обладают и кислые эфиры серной кислоты (алкилсерные кислоты).

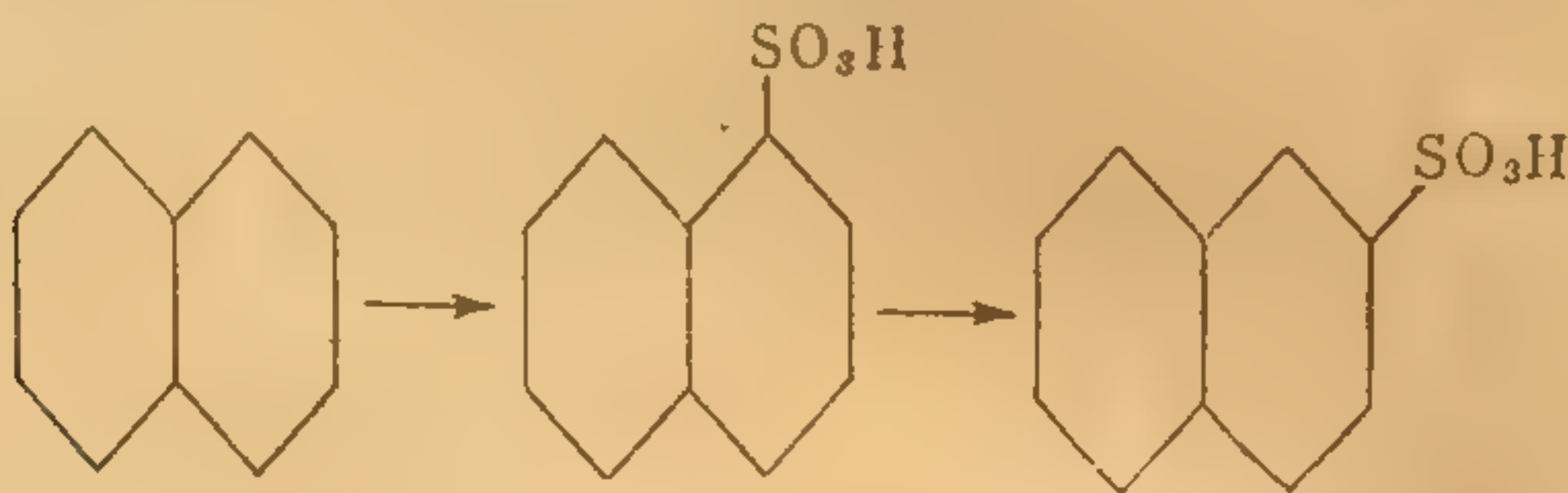


группы. Так, фенолсульфо́кислота гидролизуется значительно легче, т. е. при более низкой температуре, чем бензолсульфо́кислота,  $\alpha$ -нафталинсульфо́кислота гидролизуется легче, чем  $\beta$ -изомер.

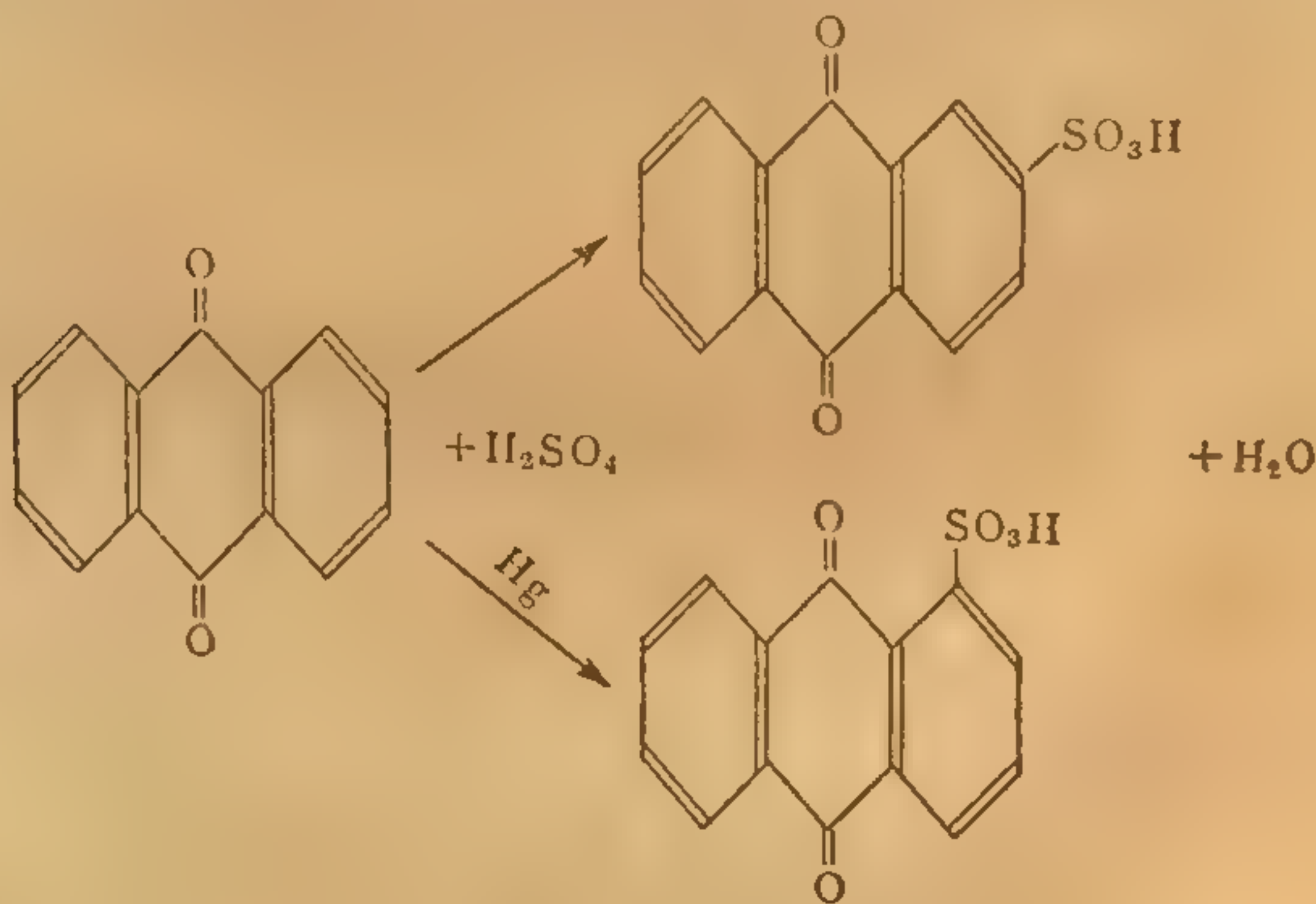
§ 4. Подвижность сульфогруппы. Сульфогруппа обладает подвижностью и может менять свое положение в ароматическом ядре, а также уступать свое место другому заместителю, например, нитрогруппе (см. Нитрование, § 4). Так, при сульфировании фенола на холоду образуется преимущественно орто-изомер, который при нагревании превращается в пара-фенолсульфо́кислоту:



При обработке нафталина серной кислотой на холоду получается  $\alpha$ -нафталинсульфо́кислота, которая при повышении температуры полностью переходит в  $\beta$ -кислоту:



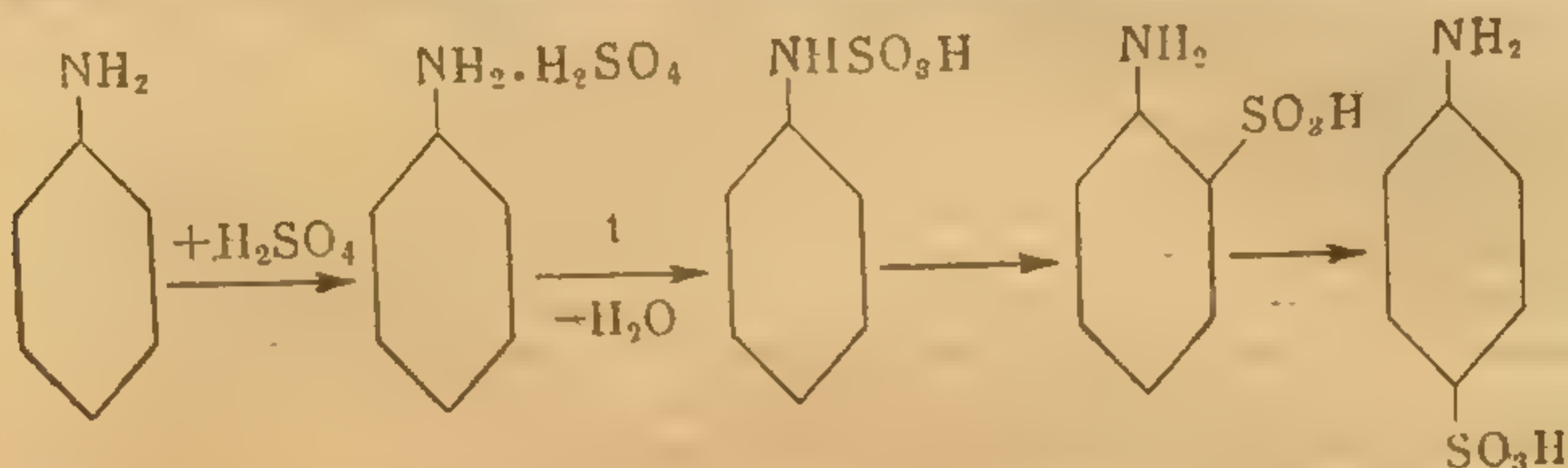
Вступление сульфогруппы в то или иное положение может зависеть и от наличия катализатора. Например, при сульфировании антрахинона, как показал М. А. Ильинский, в обычных условиях образуется  $\beta$ -антрахинонсульфо́кислота, а в присутствии ртути получается  $\alpha$ -антрахинонсульфо́кислота:





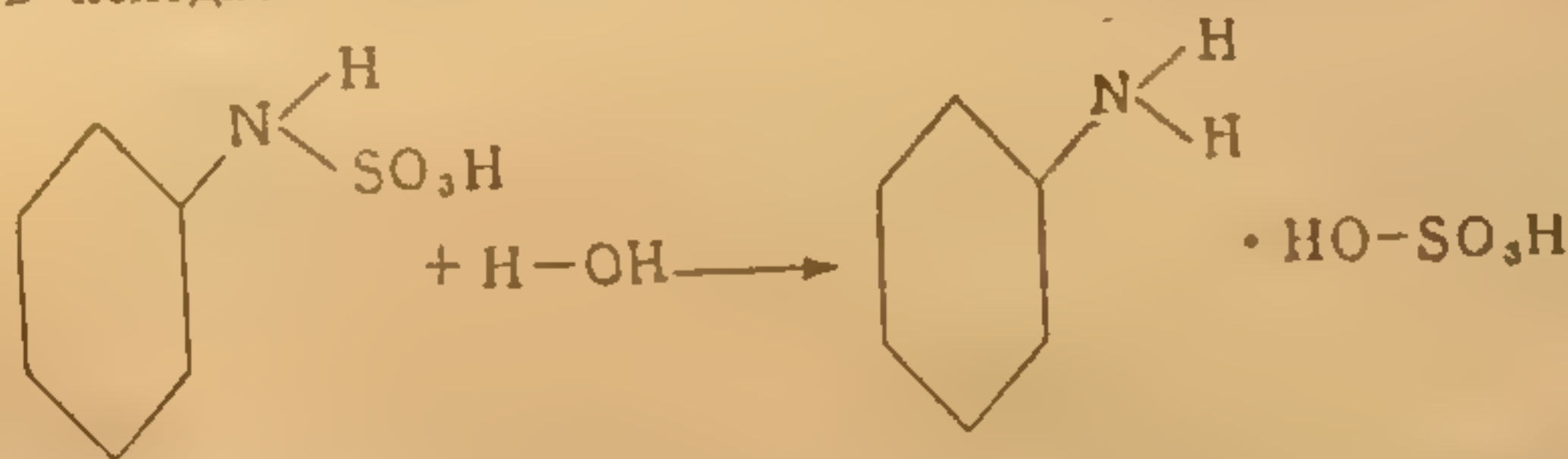
Примером перемещения сульфогруппы может служить также процесс получения сульфаниловой кислоты (пара-аминобензолсульфокислоты) действием серной кислоты на анилин.

Сначала при смешении молярных количеств анилина с серной кислотой происходит образование кислой сернокислой соли анилина, от которой затем при нагревании отщепляется молекула воды с образованием фенилсульфаминовой кислоты. При более сильном нагревании сульфогруппа перемещается от аминогруппы в ядро, обмениваясь местами с атомом водорода сначала в орто-положении, а при более сильном нагревании (180—190°) перемещается в пара-положение с образованием сульфаниловой кислоты:

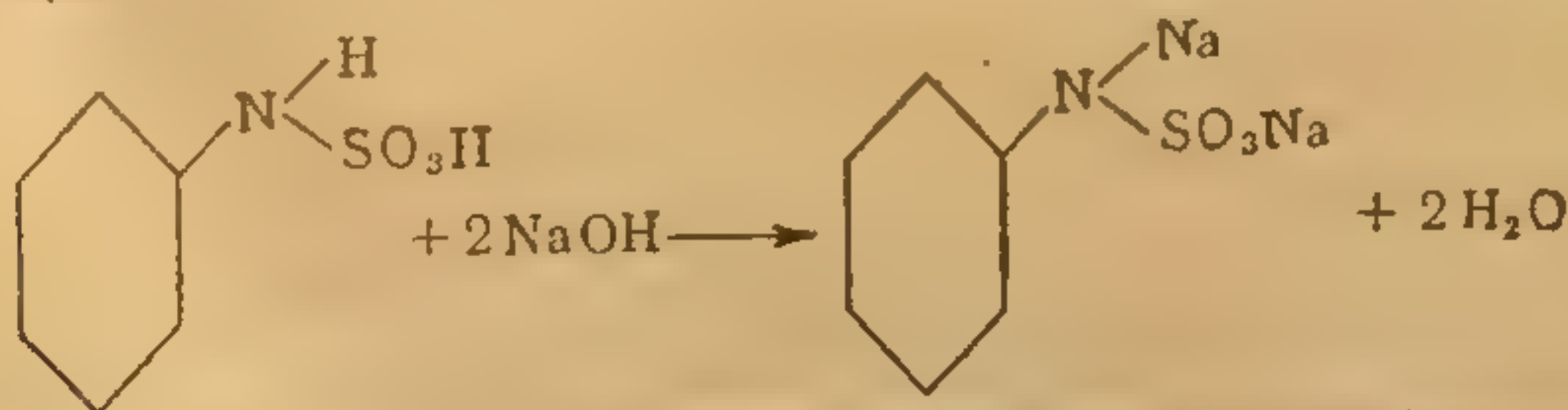


Таким образом, вследствие подвижности водородного атома в пара-положении к аминогруппе (см. Галогенирование, § 4) сульфаминовая кислота превращается при нагревании в сульфаниловую кислоту. Следует обратить внимание на то, что в сульфаминовой кислоте атом серы присоединен не к углеродному атому, а к атому азота, поэтому она является не сульфокислотой, а анилидом, образовавшимся в результате замещения атома водорода аминогруппы сульфогруппой. Сульфаминовую кислоту можно рассматривать и как продукт замещения гидроксильной группы серной кислоты остатком амина, т. е. как амид серной кислоты (в данном случае как фениламид серной кислоты:  $\text{HO}-\text{SO}_2-\text{NHC}_6\text{H}_5$ ).

При нагревании с водой анилиды омыляются, превращаясь в сернокислую соль исходного амина:



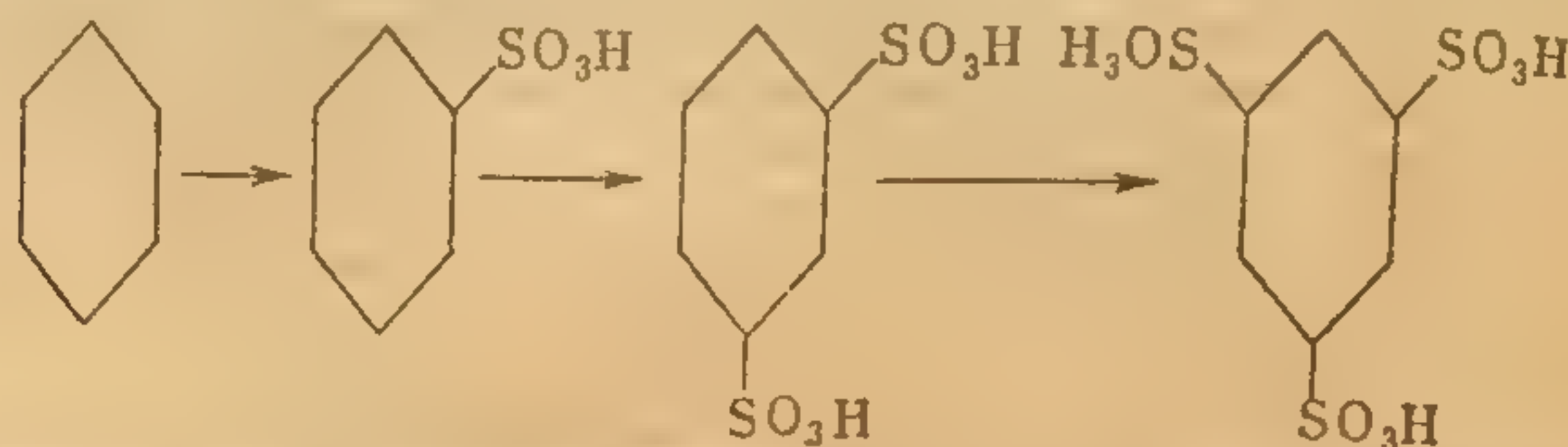
Процесс гидролиза обычно ускоряется при повышении концентрации ионов  $\text{H}^+$  (кислая среда) или  $\text{OH}^-$  (щелочная среда). Однако сульфаминовые кислоты в щелочной среде образуют стойкие к омылению динатриевые соли по реакции:



При нагревании же с разбавленной серной кислотой сульфаминовые кислоты легко гидролизуются по вышеприведенному уравнению.

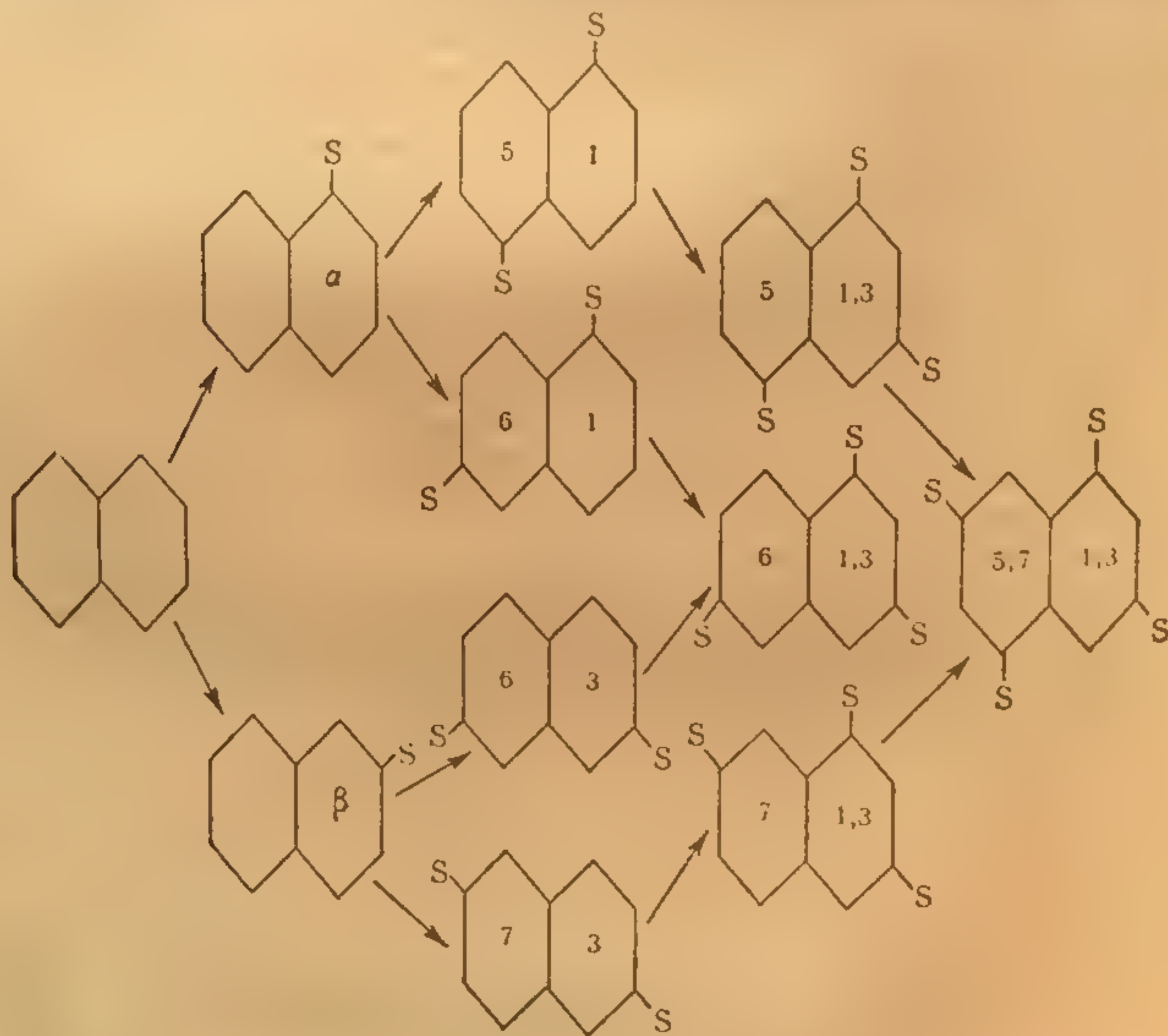


§ 5. Полисульфокислоты и сульфоны. При сульфировании бензола избыточным количеством серной кислоты сначала образуется моносulьфокислота, но затем, когда большая часть бензола просульфирована, — метадисульфокислота, а далее симметричная трисульфокислота, в которой все три сульфогруппы расположены в мета-положении одна относительно другой, согласно их ориентирующему влиянию:



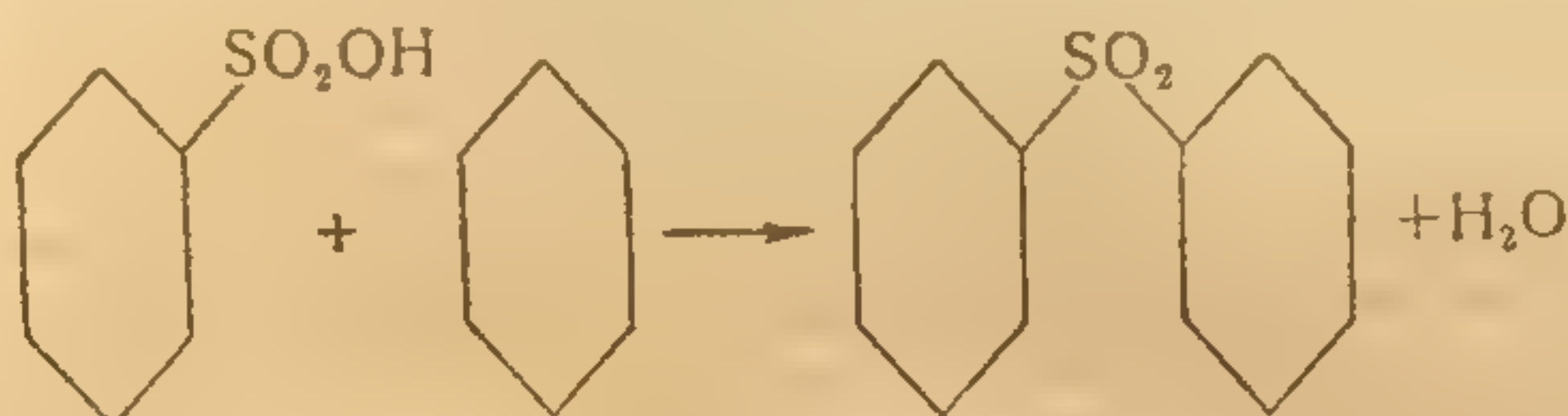
Больше трех сульфогрупп ввести в молекулу бензола невозможно, причем скорость введения второй и третьей сульфогрупп значительно меньше скорости образования моносulьфокислоты, чем процесс сульфирования отличается от процесса хлорирования (см. Галогенирование, § 5).

При сульфировании нафталина невозможно ввести более четырех сульфогрупп, и при постепенном вхождении в ядро нафталина они располагаются по наиболее отдаленным друг от друга положениям в разные ядра или в мета-положения в одном и том же ядре и никогда не становятся одна к другой в орто-, пара- или пери-положения:





При сульфировании в «жестких» условиях, т. е. при повышенной концентрации серной кислоты и высокой температуре, образующаяся моносульфокислота сама начинает сульфировать действующую на исходный углеводород, образуя, например, дифенилсульфон (см. § 1):



При нормальном ходе процесса сульфирования получается лишь незначительное количество сульфонов. Они, как уже указывалось (см. § 2), легко отделяются от основного продукта (сульфокислоты) благодаря своей нерастворимости в воде и неспособности образовывать соль.

Таким образом, условием получения моносulfокислоты с минимальной примесью полисульфокислот и сульфона является применение сульфировющего агента определенной концентрации в требуемом количестве и при оптимальной температуре. Для того чтобы при сульфировании в молекулу углеводорода вошла только одна сульфогруппа, обязательно, согласно закону действия масс, наличие остатка непрсульфированного углеводорода в реакционной массе после окончания процесса. Благодаря замедленному процессу образования ди- и трисульфопроизводных этот остаток может быть гораздо меньше, чем при хлорировании, и составляет, например, при сульфировании бензола, около 5% от веса загруженного бензола.

§ 6. Влияние концентрации серной кислоты на процесс сульфирования и понятие о  $\pi$  сульфирования. По мере хода процесса сульфирования концентрация первоначально взятой серной кислоты непрерывно уменьшается вследствие расходования серной кислоты на образование сульфокислоты и выделения реакционной воды.

Вследствие этого реакция сульфирования постепенно замедляется и, наконец, при достижении некоторой определенной концентрации серной кислоты в реакционной массе скорость ее резко падает и процесс сульфирования практически прекращается. С другой стороны, если взять для сульфирования кислоту, концентрация которой равна или ниже этой предельной величины, реакция практически не пойдет совсем.

Таким образом, процесс сульфирования может идти только при достаточной концентрации серной кислоты. Эта предельная концентрация серной кислоты зависит от свойств сульфорируемого вещества и от температурных условий проведения реакции сульфирования.

Для уточнения этого явления наименьшую концентрацию серной кислоты, обеспечивающую практически достаточную скорость сульфирования какого-либо вещества, принято называть « $\pi$  сульфирования» этого вещества и выражать эту концентрацию в процентах серного ангидрида.

Например, известно, что  $\pi$  сульфирования бензола равно 66,4; это значит, что практически наименьшая концентрация серной кислоты для сульфирования бензола равна 66,4% серного ангидрида.

Такой способ выражения концентраций вызван применением в качестве сульфорирующего агента олеума, т. е. серной кислоты, содержащей свободный серный ангидрид.

Для пересчета концентрации серной кислоты на ангидрид или наоборот надо лишь учитывать, что 80 весовых частей серного ангидрида соответствуют 98 частям серной кислоты. Таким образом, коэффициент для пересчета



процентов серной кислоты на серный ангидрид будет  $\frac{80}{98} = 0,8164$ , а для перехода от процентов серного ангидрида к процентам серной кислоты  $\frac{98}{80} = 1,225$ .

Понятно, что чем легче сульфируется данное вещество, тем меньше его  $\pi$  сульфирования и, наоборот, чем труднее вводится сульфогруппа в молекулу данного вещества, тем больше значение его  $\pi$  сульфирования. Поэтому оптимальные (в отношении концентрации серной кислоты и температуры процесса) условия сульфирования зависят от наличия в сульфируемом ароматическом веществе тех или иных заместителей: заместители первого рода облегчают, а второго рода затрудняют ведение сульфирования. Например, для нитробензола  $\pi$  сульфирования выше, а для фенола — ниже, чем для бензола.

**§ 7. Сульфирующие средства и их применение.** Для целей сульфирования применяется серная кислота различной концентрации.

Серный ангидрид для сульфирования применяется редко, как вследствие слишком энергичного действия на органические вещества, так и в силу того, что он является твердым телом (температура плавления  $+40^\circ$ ).

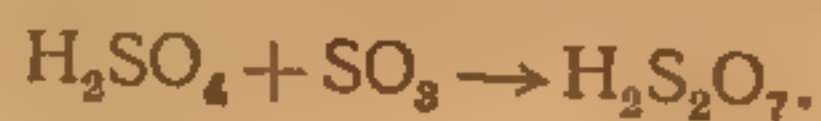
Купоросное масло, или техническая 92—93% серная кислота, представляет собой жидкость, застывающую при  $-34^\circ$ . Однако концентрация купоросного масла для целей сульфирования обычно недостаточна, так как в пересчете на серный ангидрид она соответствует лишь  $92,5 \cdot 0,8164 = 75,5\%$ .

Моногидрат, или безводная серная кислота, в этом отношении более пригоден (концентрация 81,64%  $\text{SO}_3$ ), хотя и застывает при  $+10^\circ$ .

Обычно сульфирующим средством является олеум, т. е. раствор серного ангидрида в серной кислоте. Олеум с необходимым содержанием серного ангидрида готовится в каждом отдельном случае путем смешивания моногидрата со стандартным 20 или 65% олеумом.

Эти два сорта олеума предусмотрены стандартом потому, что представляют собой жидкости: 20% олеум застывает при  $-10^\circ$ , 65% при  $+0,8^\circ$ . При всех других содержаниях серного ангидрида олеум представляет собой легко застывающую жидкость или твердое тело, плавящееся значительно выше комнатной температуры, в силу чего его неудобно применять в производстве.

Кривая зависимости температуры плавления олеума от содержания в нем серного ангидрида (рис. 14) характеризуется наличием двух минимальных точек плавления. Это объясняется тем, что моногидрат с серным ангидридом в молекулярном соотношении образует индивидуальное вещество, плавящееся при  $+36^\circ$ , — пиросерную кислоту:



Пиросерная кислота содержит:

$$\frac{98}{98+80} \cdot 100 = 55\% \text{ H}_2\text{SO}_4 \text{ и } \frac{80}{98+80} \cdot 100 = 45\% \text{ SO}_3.$$

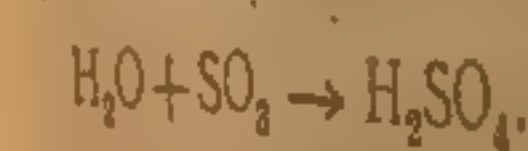
Таким образом, олеум любой промежуточной концентрации представляет собой либо смесь моногидрата с пиросерной кислотой (в интервале от 0 до 45% свободного серного ангидрида), либо смесь пиросерной кислоты с серным ангидридом (в интервале от 45 до 100% свободного серного ангидрида).

При сульфировании  
олеумом реакционной воды  
не получается, так как она  
т.т. же соединяется с сер-  
ным ангидридом по реак-  
ции:  
 $\text{H}_2\text{O} + \text{SO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{SO}_4$   
Более упрощенно мож-  
но представить реакцию  
сульфирования олеумом  
как взаимодействие углево-  
дородов с серным ангидри-  
дом без образования воды:  
 $\text{Ag} - \text{I}$   
Своеобразное хлорсульфид-  
хлорсульфоновая кислота, или  
хлорангидридом сер-  
ной кислоты. Это жидкость удель-  
ного веса 1,8 на влажном воз-  
духе.  
 $\text{HO} - \text{SO}_2 - \text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$   
Все перечисленные сульфид-  
ные кислоты, не действуя  
и хранят в стальных бочках.  
При работе с концентрированной  
кислотой необходимо соблюдать осторож-  
ность, так как она вызывает ожоги.  
Кроме того, серная кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Хлорсульфоновая кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Если серная кислота попадает  
на кожу, ее необходимо немедленно  
промыть большим количеством воды.

$$20-80 \cdot 0,8164 = 55,3\%$$

$$65-35 \cdot 0,8164 = 93,6\%$$

При сульфировании  
олеумом реакционной воды  
не получается, так как она  
т.т. же соединяется с сер-  
ным ангидридом по реак-  
ции:  
 $\text{H}_2\text{O} + \text{SO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{SO}_4$   
Более упрощенно мож-  
но представить реакцию  
сульфирования олеумом  
как взаимодействие углево-  
дородов с серным ангидри-  
дом без образования воды:  
 $\text{Ag} - \text{I}$   
Своеобразное хлорсульфид-  
хлорсульфоновая кислота, или  
хлорангидридом сер-  
ной кислоты. Это жидкость удель-  
ного веса 1,8 на влажном воз-  
духе.  
 $\text{HO} - \text{SO}_2 - \text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$   
Все перечисленные сульфид-  
ные кислоты, не действуя  
и хранят в стальных бочках.  
При работе с концентрированной  
кислотой необходимо соблюдать осторож-  
ность, так как она вызывает ожоги.  
Кроме того, серная кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Хлорсульфоновая кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Если серная кислота попадает  
на кожу, ее необходимо немедленно  
промыть большим количеством воды.



Более упрощенно мож-  
но представить реакцию  
сульфирования олеумом  
как взаимодействие углево-  
дородов с серным ангидри-  
дом без образования воды:  
 $\text{Ag} - \text{I}$   
Своеобразное хлорсульфид-  
хлорсульфоновая кислота, или  
хлорангидридом сер-  
ной кислоты. Это жидкость удель-  
ного веса 1,8 на влажном воз-  
духе.  
 $\text{HO} - \text{SO}_2 - \text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$   
Все перечисленные сульфид-  
ные кислоты, не действуя  
и хранят в стальных бочках.  
При работе с концентрированной  
кислотой необходимо соблюдать осторож-  
ность, так как она вызывает ожоги.  
Кроме того, серная кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Хлорсульфоновая кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Если серная кислота попадает  
на кожу, ее необходимо немедленно  
промыть большим количеством воды.

Более упрощенно мож-  
но представить реакцию  
сульфирования олеумом  
как взаимодействие углево-  
дородов с серным ангидри-  
дом без образования воды:  
 $\text{Ag} - \text{I}$   
Своеобразное хлорсульфид-  
хлорсульфоновая кислота, или  
хлорангидридом сер-  
ной кислоты. Это жидкость удель-  
ного веса 1,8 на влажном воз-  
духе.  
 $\text{HO} - \text{SO}_2 - \text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$   
Все перечисленные сульфид-  
ные кислоты, не действуя  
и хранят в стальных бочках.  
При работе с концентрированной  
кислотой необходимо соблюдать осторож-  
ность, так как она вызывает ожоги.  
Кроме того, серная кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Хлорсульфоновая кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Если серная кислота попадает  
на кожу, ее необходимо немедленно  
промыть большим количеством воды.



Более упрощенно мож-  
но представить реакцию  
сульфирования олеумом  
как взаимодействие углево-  
дородов с серным ангидри-  
дом без образования воды:  
 $\text{Ag} - \text{I}$   
Своеобразное хлорсульфид-  
хлорсульфоновая кислота, или  
хлорангидридом сер-  
ной кислоты. Это жидкость удель-  
ного веса 1,8 на влажном воз-  
духе.  
 $\text{HO} - \text{SO}_2 - \text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$   
Все перечисленные сульфид-  
ные кислоты, не действуя  
и хранят в стальных бочках.  
При работе с концентрированной  
кислотой необходимо соблюдать осторож-  
ность, так как она вызывает ожоги.  
Кроме того, серная кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Хлорсульфоновая кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Если серная кислота попадает  
на кожу, ее необходимо немедленно  
промыть большим количеством воды.

Более упрощенно мож-  
но представить реакцию  
сульфирования олеумом  
как взаимодействие углево-  
дородов с серным ангидри-  
дом без образования воды:  
 $\text{Ag} - \text{I}$   
Своеобразное хлорсульфид-  
хлорсульфоновая кислота, или  
хлорангидридом сер-  
ной кислоты. Это жидкость удель-  
ного веса 1,8 на влажном воз-  
духе.  
 $\text{HO} - \text{SO}_2 - \text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$   
Все перечисленные сульфид-  
ные кислоты, не действуя  
и хранят в стальных бочках.  
При работе с концентрированной  
кислотой необходимо соблюдать осторож-  
ность, так как она вызывает ожоги.  
Кроме того, серная кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Хлорсульфоновая кислота разлагает  
олеум и хлорангидрид серной кислоты.  
Если серная кислота попадает  
на кожу, ее необходимо немедленно  
промыть большим количеством воды.



При определенном соотношении составных веществ каждая из этих смесей имеет эвтектику, т. е. точку наиболее низкой температуры плавления. Для первой смеси эвтектика содержит 84% серной кислоты и 16% серного ангидрида и плавится при  $-12^{\circ}$ , для второй смеси эвтектика содержит 39% серной кислоты и 61% серного ангидрида и имеет температуру плавления  $0^{\circ}$ .

Таким образом, стандартные концентрации олеума приняты вблизи этих двух эвтектик, чем и объясняется их жидкое состояние при достаточно низких температурах. Общее содержание серного ангидрида в олеуме составляет для 20%:

$$20 + 80 \cdot 0,8164 = 85,3\%,$$

для 65%:

$$65 + 35 \cdot 0,8164 = 93,6\%.$$

При сульфировании олеумом реакционной воды не получается, так как она тут же соединяется с серным ангидридом по реакции:

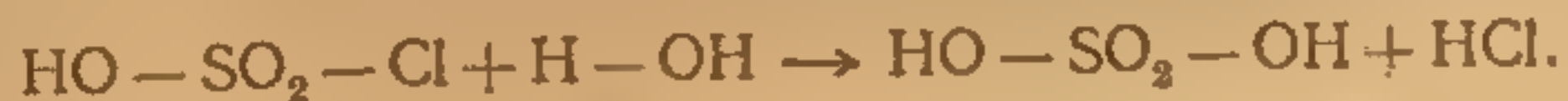


Более упрощенно можно представить реакцию сульфирования олеумом как взаимодействие углеводорода с серным ангидридом без образования воды:



Своеобразное хлорсульфирующее средство (см. § 8) представляет собой хлорсульфоновая кислота, или хлористый сульфонил,  $\text{HSO}_3\text{Cl}$ , являющаяся неполным хлорангидридом серной кислоты.

Стандартная хлорсульфоновая кислота содержит 92%  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  и 8%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Это жидкость удельного веса 1,72, температуры кипения  $156^{\circ}$ , дымящаяся на влажном воздухе вследствие разложения парами воды на  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и  $\text{HCl}$ :



Все перечисленные сульфлирующие средства, в том числе и хлорсульфоновая кислота, не действуют на железо, поэтому их транспортируют и хранят в стальных бочках или цистернах.

При работе с концентрированной серной кислотой, олеумом и хлорсульфоновой кислотой необходимо соблюдать большую осторожность, так как, попадая на кожу, эти жидкости вызывают опасные ожоги в силу своего сильного обезвоживающего действия.

Кроме того, серная кислота при смешении с водой выделяет большое количество тепла, а олеум и хлорсульфоновая кислота реагируют с водой взрывоподобно, причем хлорсульфоновая кислота разлагается водой с образованием серной кислоты и газообразного хлористого водорода.

Если серная кислота попадет на тело, необходимо удалить основную массу ее сухой тряпкой и лишь затем обмыть пораженное место сразу большим количеством воды. В противном случае, т. е. при непосредственном смывании кислоты водой, может дополнительно произойти сильный тепловой ожог.

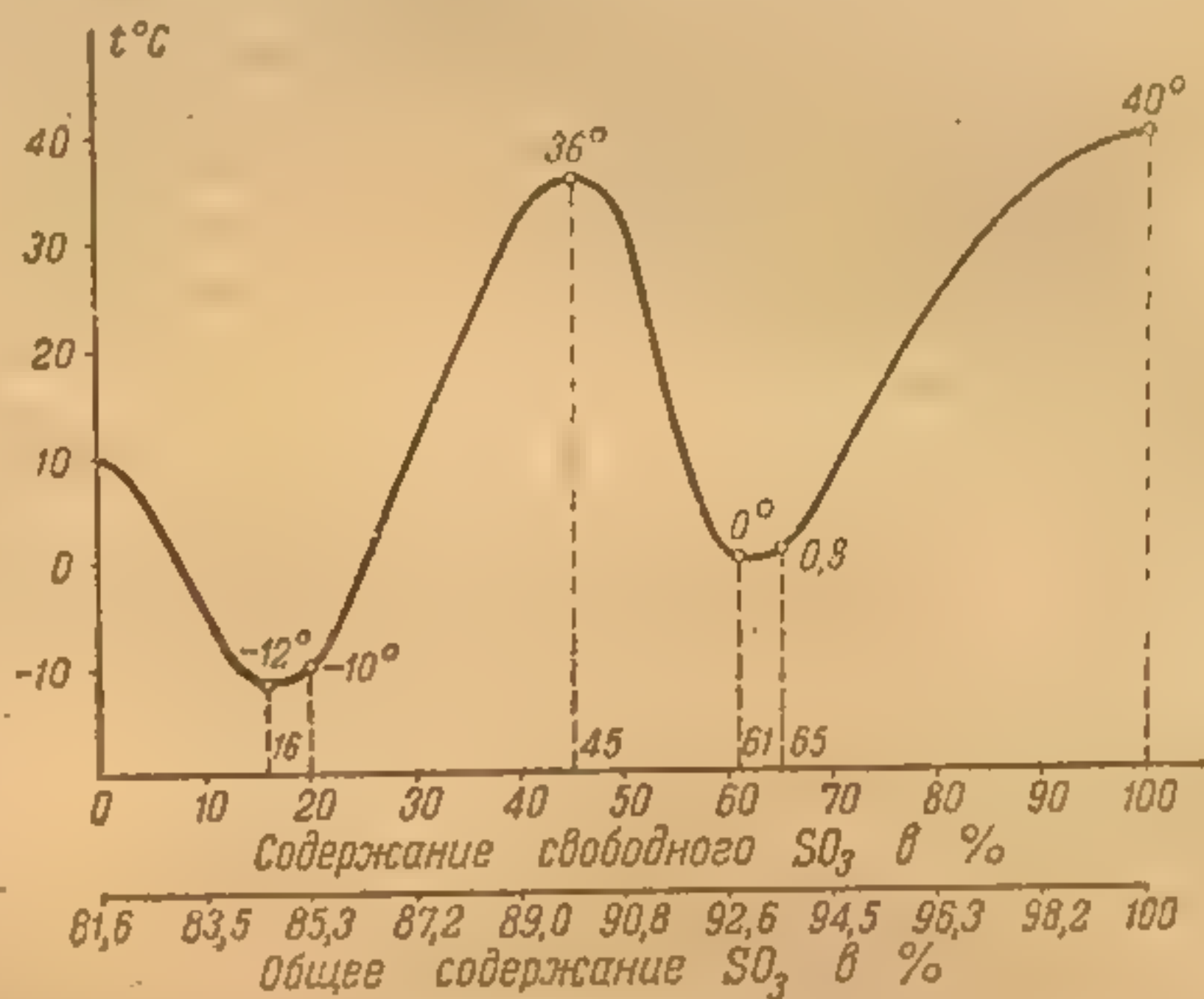


Рис. 14. Кривая зависимости температуры плавления олеума от содержания в нем серного ангидрида.



Чтобы ликвидировать пролитые на пол кислоты и олеум, надо засыпать их сухим песком (но не опилками, во избежание обугливания последних и выделения сернистого газа), а затем, удалив песок из помещения, осторожно смыть пол большим количеством воды.

Для того чтобы реакция сульфирования до конца процесса шла достаточно интенсивно и без чрезмерной концентрации сульфлирующего агента, необходимо брать последний в значительном избытке в расчете на исходное вещество с тем, чтобы к концу процесса концентрация отработанной (разбавленной реакционной водой) серной кислоты была достаточно велика по сравнению с  $\pi$  сульфирования взятого вещества (см. § 6). Так, например, для сульфирования бензола применяется моногидрат серной кислоты с добавлением олеума и притом в двойном количестве по весу против взятого бензола. Вследствие этого после проведения сульфирования остается большое количество серной кислоты пониженной концентрации.

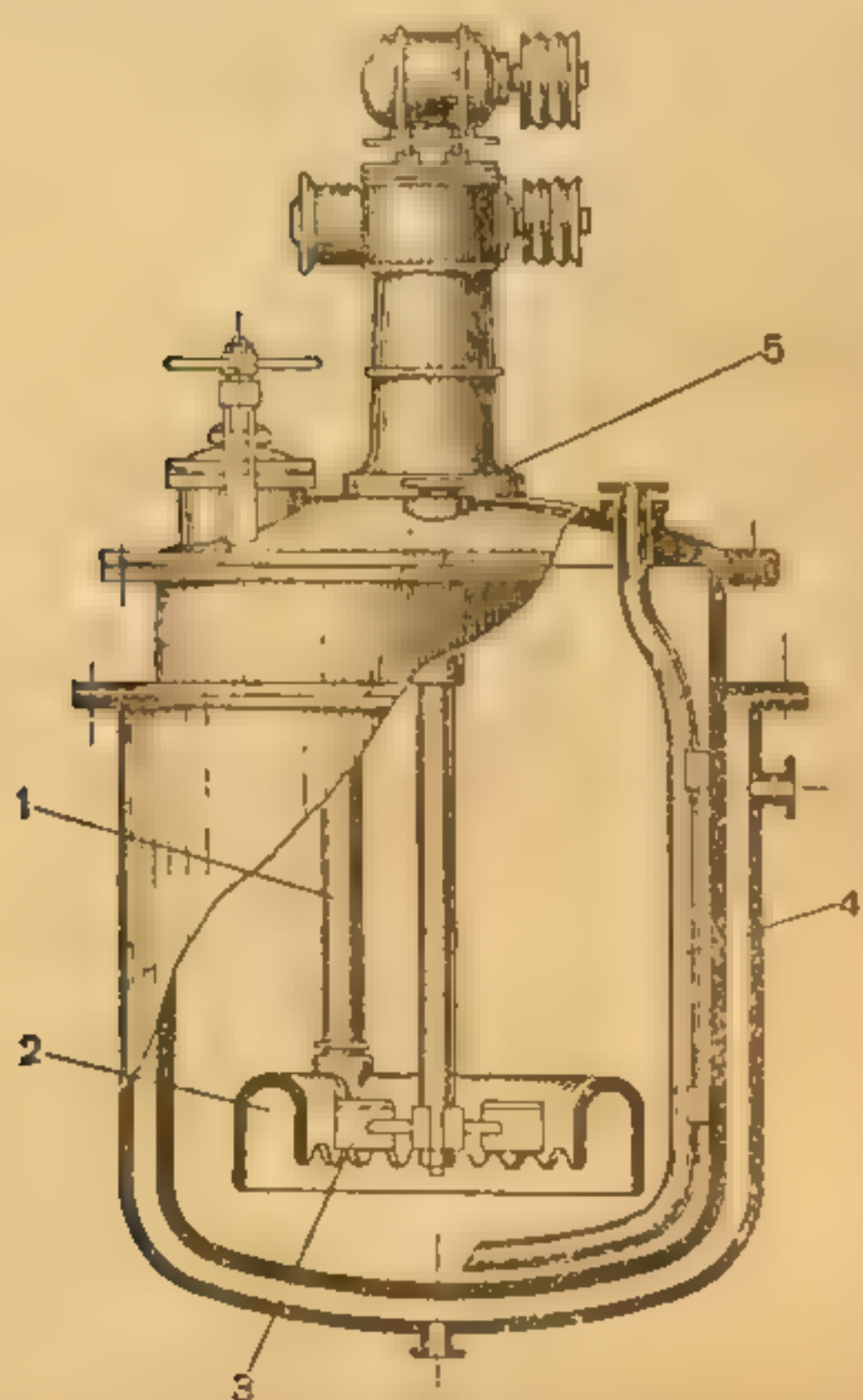


Рис. 15. Сульфуратор для паров бензола.

1—труба для подвода паров бензола; 2—колоколообразный барботер; 3—турбинная мешалка; 4—труба для выдвливания сульфомассы; 5—штуцер для отвода паров.

Чтобы иметь возможность пользоваться менее концентрированными сульфлирующими средствами и более полно их использовать, необходимо непрерывно удалять образующуюся реакционную воду, например, отгонкой.

Соответствующий метод сульфирования бензола состоит в пропускании перегретых паров его в горячую серную кислоту. Часть бензола переходит в сульфокислоту, которая остается в аппарате (рис. 15), значительное же количество бензола уходит из аппарата в виде пара, увлекая с собой пары реакционной воды.

Азеотропная<sup>1</sup> смесь паров бензола и воды конденсируется в холодильнике, из которого конденсат поступает в непрерывно действующий разделитель (так называемый флорентийский сосуд), где бензол и вода разделяются вследствие разности их удельных весов.

Вода непрерывно выпускается в трап, а бензол также непрерывно поступает обратно в испаритель.

Аналогичным методом проводят сульфирование толуола при нагревании смеси его с серной кислотой до кипения.

Часть толуола отгоняется, увлекая с собой реакционную воду; после конденсации паров толуол отделяют от воды и возвращают в сульфуратор.

§ 8. Хлорсульфирование и условия его проведения. Хлорсульфоновая кислота широко применяется в производстве полупродуктов, так как слу-

<sup>1</sup> Азеотропной (нераздельно кипящей) называется смесь жидкостей (взаимно растворимых или нерастворимых), образующих при определенной температуре кипения смесь паров постоянного состава. Так, смесь воды с бензолом кипит при температуре 69° (температура кипения бензола 80°), причем образующиеся пары содержат 91% бензола и 9% воды.

Хлористый водород  
остаётся в реакции  
Если в реакцию взя  
стехиометрическому  
сульфирования, то конц  
вырасти до значения  
действовать сульфироу  
Ag—H—2H<sub>2</sub>O—

В результате выде  
следовать вторичная  
массе хлорсульфоновой

H<sub>2</sub>O—

Таким образом, из  
будет в том же количест  
возникновения этих дву  
становит, по суммарному  
сульфироуше:

Ag—H

Чтобы воспрепятст  
массе хлорсульфирования  
лоть, который снижает  
в реакционной массе.  
сульфокислоты не удае  
Вследствие сильны  
сульфокислота в свою  
сульфокислота (см. § 1):

Ag—SO<sub>2</sub>—

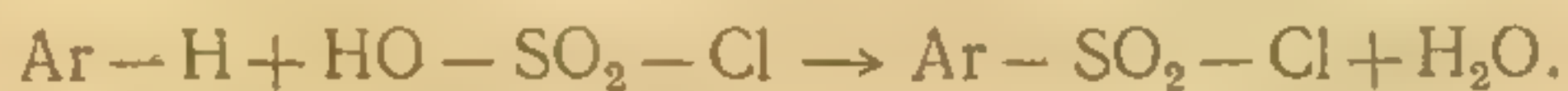
Очевидно, при нал  
будет также сопутство  
Поскольку при пр  
избыток хлорсульфонов  
са состоит в основном  
в которой образовавш  
стоянии.

Для выделения по  
на лёд или в холодну

Арилсульфид хлорид  
на сульфе сульфоната по  
Ag—SO<sub>2</sub>—ONa +



жит для непосредственного получения хлорангидридов ароматических сульфокислот (см. § 7), или сульфохлоридов по реакции<sup>1</sup>:



Образующийся сульфохлорид довольно устойчив по отношению к воде, но сама хлорсульфоновая кислота тотчас же разлагается реакционной водой на  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и  $\text{HCl}$ . Поэтому суммарная реакция процесса хлорсульфирования выражается уравнением:

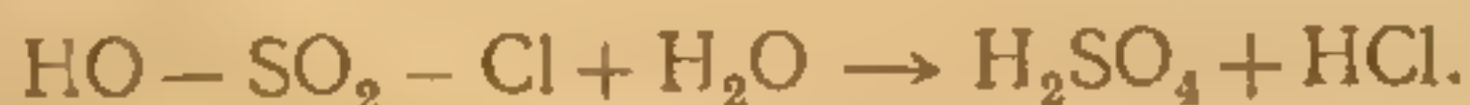


Хлористый водород удаляется в газообразном состоянии, а серная кислота остается в реакционной массе.

Если в реакцию взята хлорсульфоновая кислота в количестве, близком к стехиометрическому соотношению суммарного уравнения реакции хлорсульфирования, то концентрация накапливающейся серной кислоты может возрасти до значения  $\pi$  сульфирования, и тогда серная кислота начнет действовать сульфлирующе:



В результате выделения реакционной воды за этой реакцией будет следовать вторичная реакция разложения имеющейся в реакционной массе хлорсульфоновой кислоты:

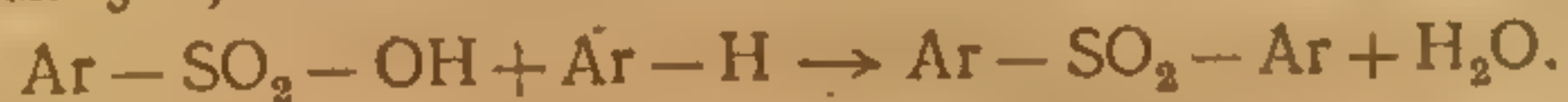


Таким образом, израсходованная по первой реакции серная кислота будет в том же количестве регенерироваться по второй реакции. Вследствие возникновения этих двух сопряженных процессов хлорсульфоновая кислота станет, по суммарному уравнению двух последних реакций, действовать сульфлирующе:



Чтобы воспрепятствовать возникновению этой побочной реакции, процесс хлорсульфирования ведут с большим избытком хлорсульфоновой кислоты, который снижает концентрацию образующейся серной кислоты в реакционной массе. Тем не менее полностью устранить образование сульфокислоты не удастся.

Вследствие сильных водоотнимающих свойств реакционной среды сульфокислота в свою очередь действует сульфлирующе с образованием сульфона (см. § 1):



Очевидно, при наличии хлорсульфоновой кислоты указанной реакции будет также сопутствовать процесс регенерации серной кислоты.

Поскольку при процессе хлорсульфирования применяется большой избыток хлорсульфоновой кислоты, получаемая в результате реакции масса состоит в основном из неизрасходованной хлорсульфоновой кислоты, в которой образовавшийся сульфохлорид находится в растворенном состоянии.

Для выделения полученного продукта реакционную массу выливают на лед или в холодную воду с тем, чтобы избежать местных перегревов,

<sup>1</sup> Арилсульфохлориды получают также действием хлорсульфоновой кислоты на сухие сульфонаты по реакции (см. Галогенирование, § 3):





так как при повышении температуры вода довольно энергично омыляет сульфохлорид:

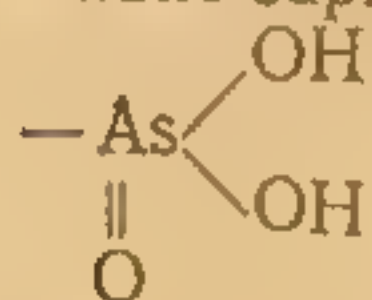


Избыток хлорсульфоновой кислоты, взаимодействуя с водой, разлагается на серную кислоту и хлористый водород, которые образуют разбавленную кислотную смесь. Сульфохлорид в ней нерастворим и в зависимости от его агрегатного состояния может быть легко отделен отстаиванием или фильтрованием.

Бензолсульфохлорид—маслянистая жидкость удельного веса 1,4; арилсульфохлориды с заместителями в ядре являются твердыми кристаллическими веществами.

Арилсульфохлориды всегда содержат в качестве постоянной примеси соответствующий диарилсульфон  $\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{Ar}$ .

§ 9. Арсенирование как процесс, аналогичный сульфированию. Большая аналогия имеется между процессом сульфирования и процессом арсенирования, т. е. введением в молекулу органического вещества положительно заряженного остатка мышьяковой кислоты  $\text{H}_3\text{AsO}_4$ , арсоногруппы



, в результате чего получают арсоновые кислоты<sup>1</sup>, которые подобно сульфокислотам (см. § 2) изомерны эфирам мышьяковистой кислоты:



Мышьяковая кислота непосредственно с бензолом не способна вступать в реакцию арсенирования и бензоларсоновая кислота  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{AsO}_3\text{H}_2$  может быть получена лишь косвенным образом из анилина через диазосоединение (см. Диазотирование, § 7).

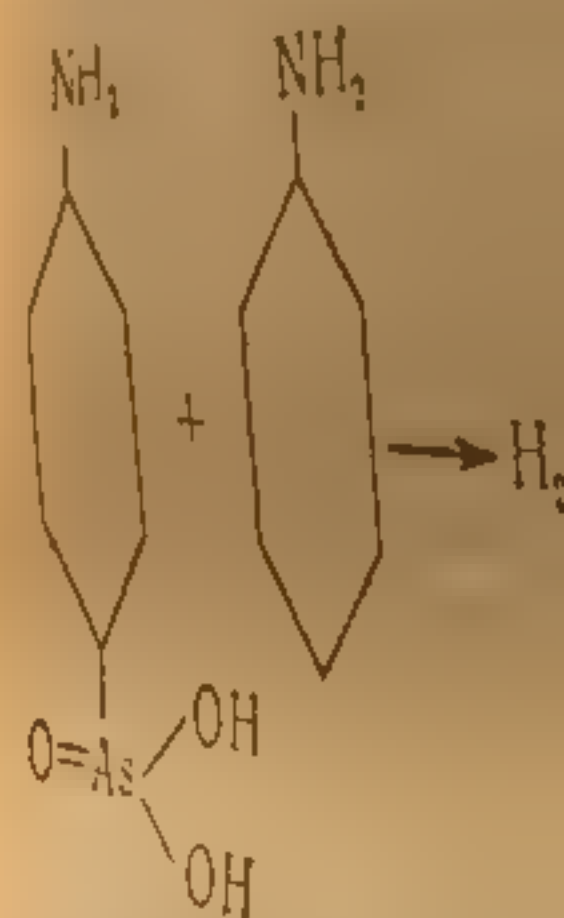
Однако при наличии заместителя первого рода, вызывающего подвижность водородного атома ядра в пара-положении (см. Галогенирование, § 4), протекает реакция прямого арсенирования, хотя и в более жестких условиях концентрации и температуры, чем при сульфировании.

Аналогия процесса арсенирования с процессом сульфирования особенно показательна при арсенировании анилина для получения пара-аминобензоларсоновой, или арсаниловой, кислоты, натриевая соль которой имеет лечебное применение.

При смешивании анилина с обычной (50—80%) мышьяковой кислотой сначала образуется анилиновая соль мышьяковой кислоты, представляющая собой твердый продукт. При нагревании до 160—180° масса расплавляется и происходит образование арсанилида с выделением молекулы воды. После испарения воды и дальнейшего повышения температуры реакционной массы происходит перегруппировка остатка мышьяковой кислоты с пере-

<sup>1</sup> Однозамещенные производные мышьяковой кислоты типа  $\text{R}-\overset{+5}{\text{As}} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \text{OH} \end{array}$  носят название арсоновых кислот, двузамещенные типа  $\text{R}'' \begin{array}{l} \text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \text{OH} \end{array} \text{R}'$  —арсиновых кислот.

Ввиду жесткости условия значительное количество ди-



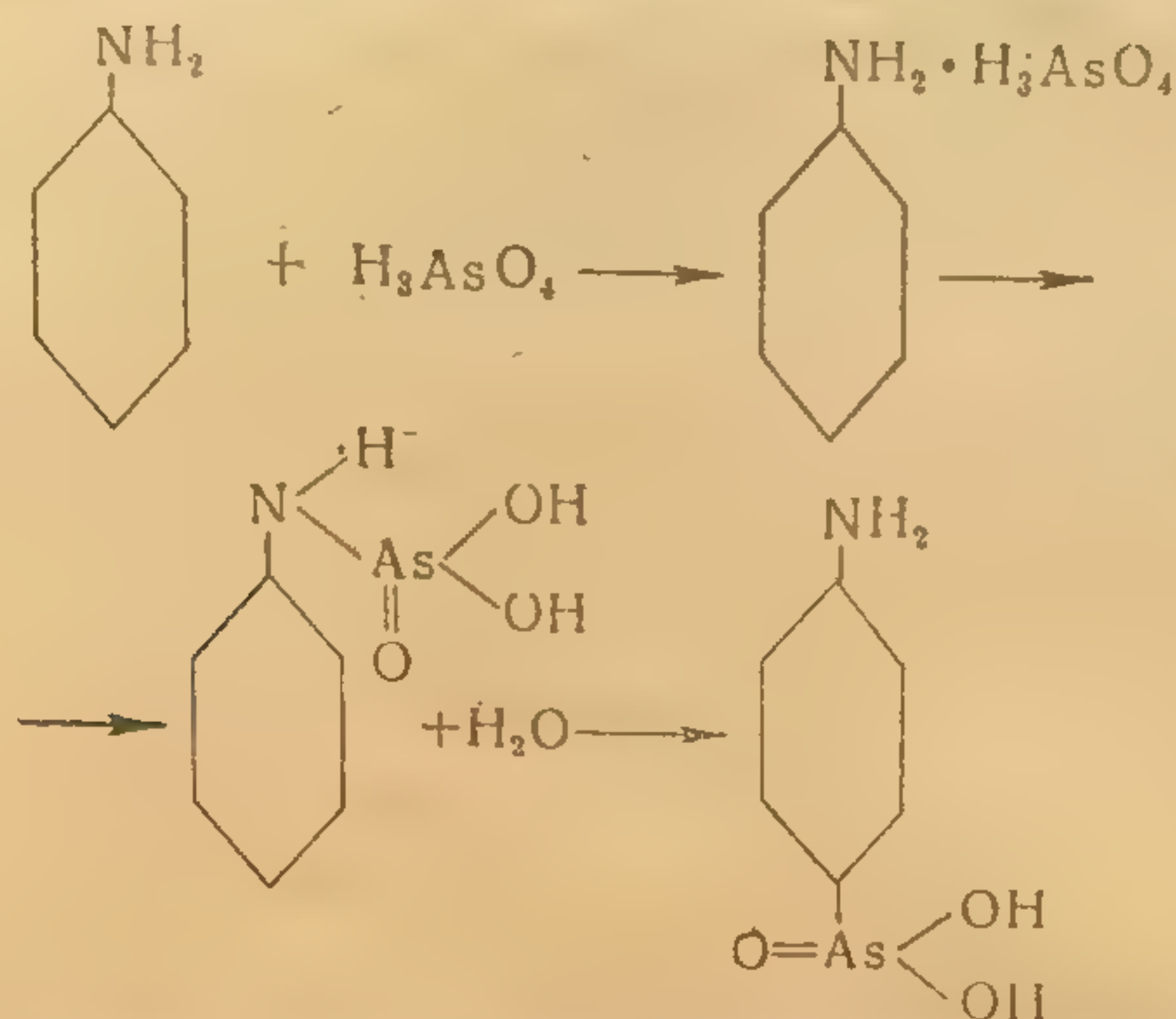
От своего аналога, пара-аминобензолсульфона, диаминной кислотой в щелочах с обра-



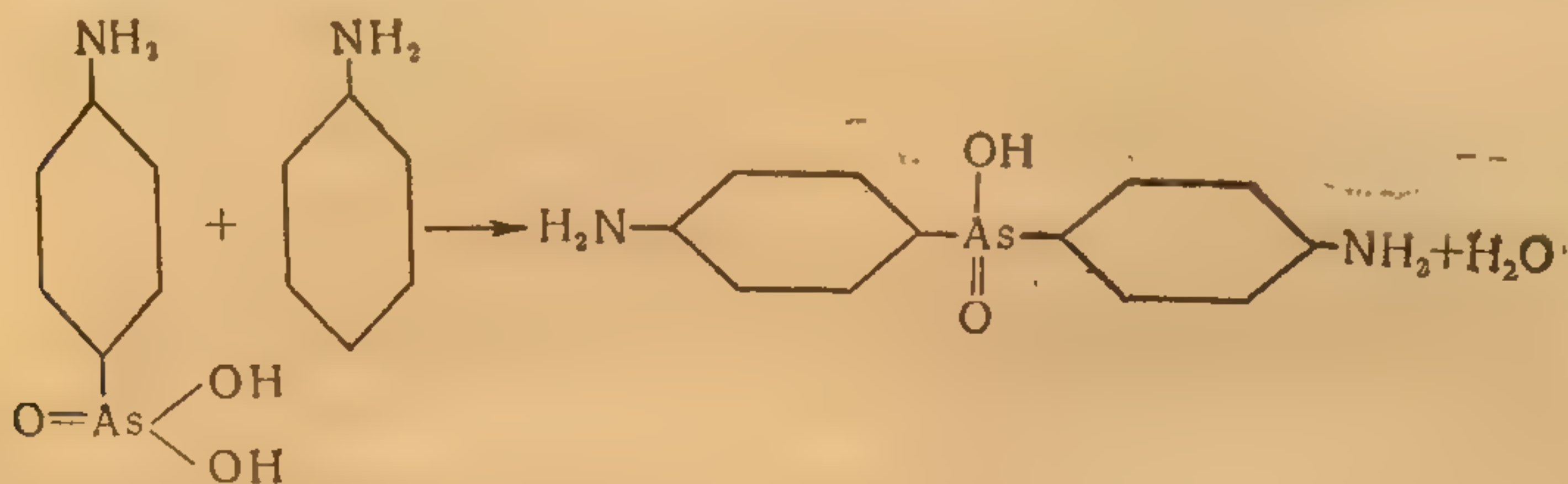
Кроме того, при обработке мышьяковой кислотой, ле-



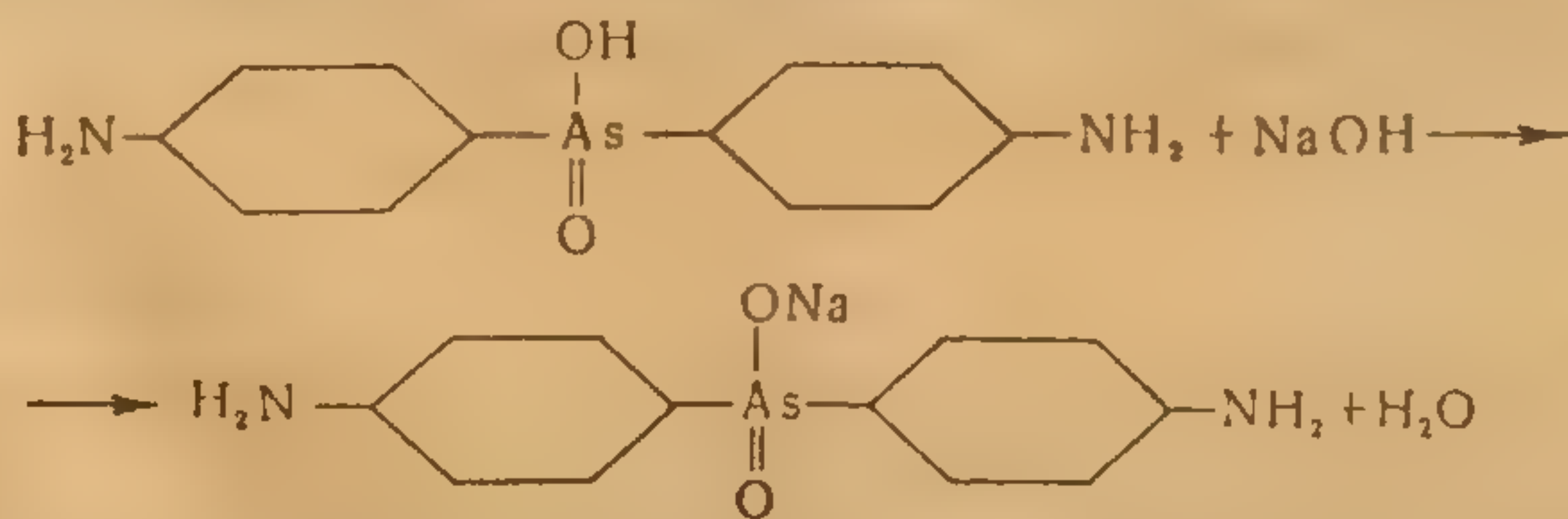
мещением его в пара-положение к аминогруппе и образованием арсани-  
ловой кислоты:



Ввиду жесткости условий реакции одновременно образуется довольно  
значительное количество диаминодифениларсиновой кислоты:



От своего аналога, получающегося в процессе сульфирования, т. е.  
дифенилсульфона, диаминодифениларсиновая кислота отличается раство-  
римостью в щелочах с образованием металлических солей:

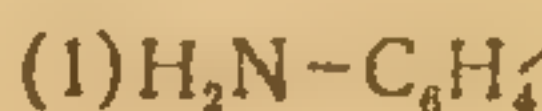
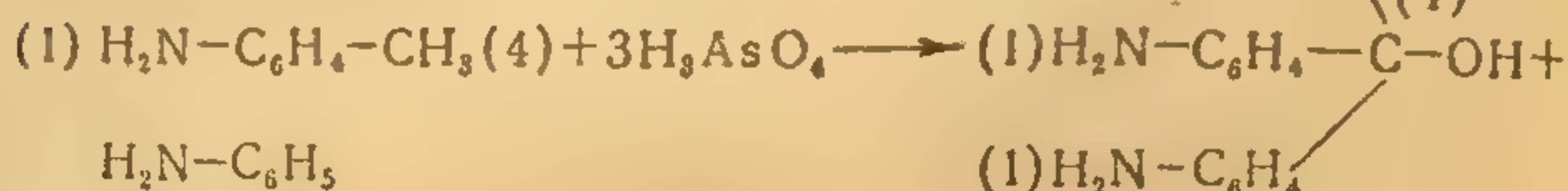
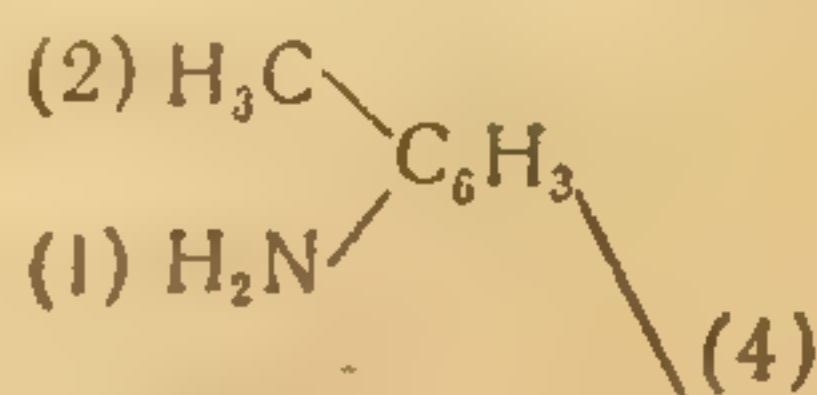
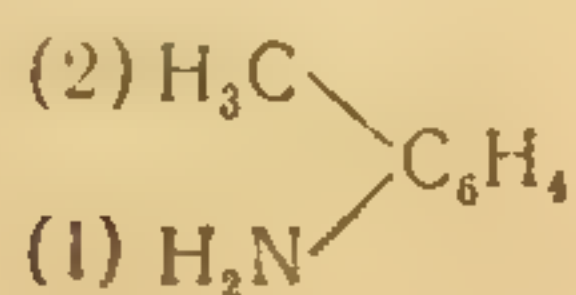


Кроме того, при этой реакции сказываются окислительные свойства  
мышьяковой кислоты, легко переходящей в мышьяковистую кислоту:





При окислении анилин осмоляется, что вызывает потемнение плава, а находящиеся в нем в незначительном количестве примеси орто- и паратолуидина образуют при окислении фуксин, который придает плаву розовый оттенок:



§ 10. Производство бензолсульфоната натрия. Выше было указано (см. § 2), что ароматические сульфокислоты находят широкое применение как в качестве полупродуктов, так и в виде готовых лекарственных препаратов.

Примером такого полупродукта является бензолсульфокислота, вырабатываемая в больших количествах для производства фенола методом щелочного плавления, при котором происходит замена сульфогруппы гидроксильной (см. Гидроксильное, § 3):

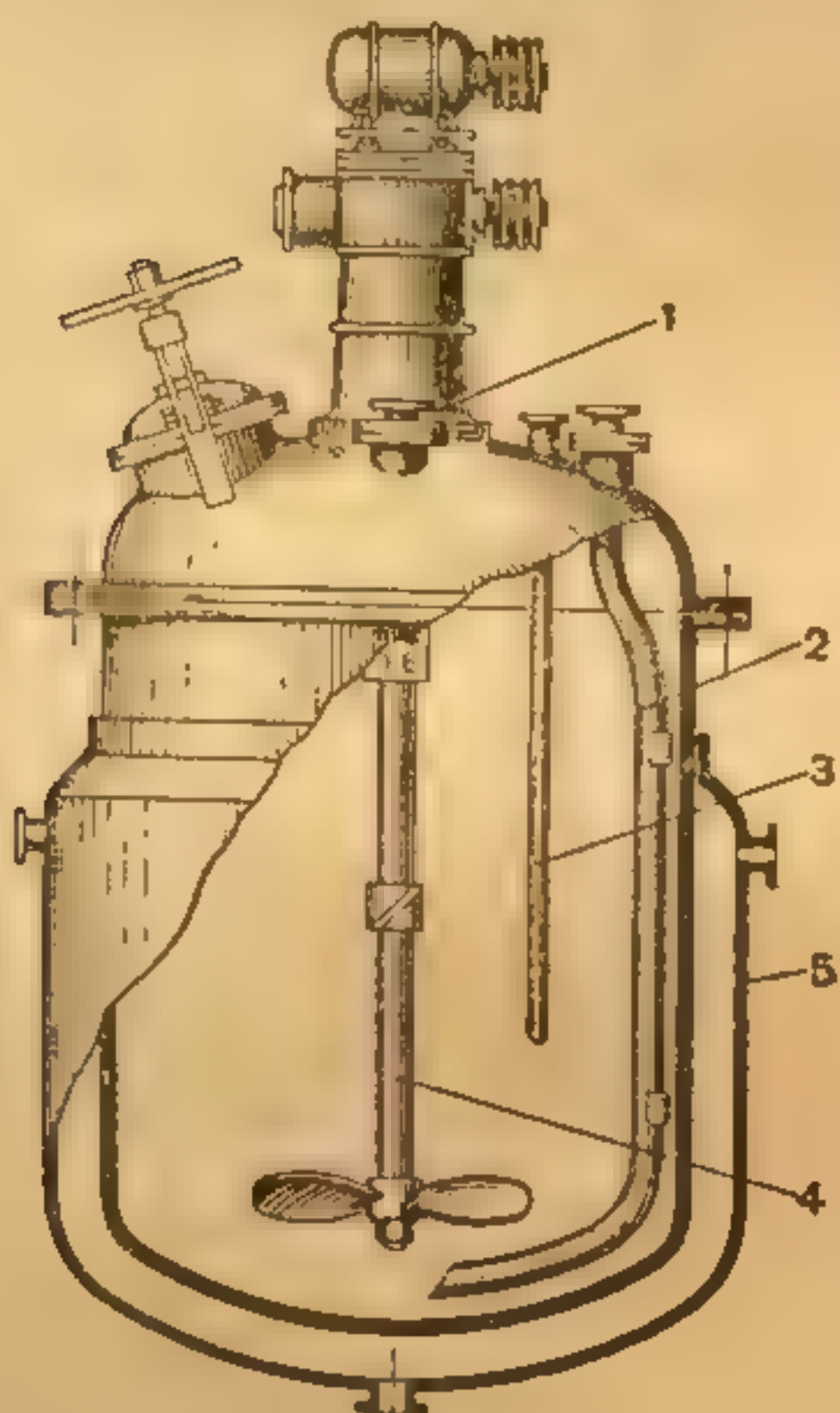
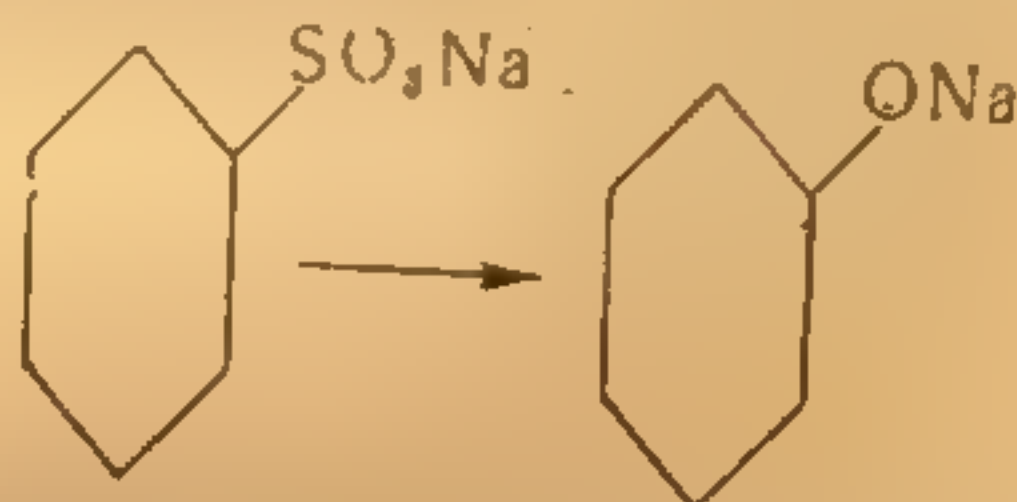


Рис. 16. Сульфуратор для жидкого бензола.

1—штуцер для загрузки; 2—труба для выдавливания сульфомассы; 3—гильза для термометра; 4—пропеллерная мешалка; 5—рубашка (приварная).

Снизить количество сульфорирующей смеси до двукратного по весу против взятого бензола. Для ускорения реакции ее ведут при нагревании до 120—125°, вследствие чего в сульфураторе создается избыточное давление до 2,5 атм, так как при атмосферном давлении температура кипения бензола равна 80°. По мере хода реакции сульфирования и уменьшения количества бензола давление в аппарате снижается и сульфирование заканчивается при давлении около 0,5 атм.



Сульфирование бензола обычно производится в стальных или чугунных аппаратах (рис. 16), снабженных рубашкой для обогрева паром и мощной пропеллерной мешалкой для интенсивного перемешивания, так как иначе масса в аппарате легко расслаивается вследствие большой разницы в удельных весах бензола (0,88) и серной кислоты (1,8).

Схема производства бензолсульфоната натрия приведена на рис. 17.

Серную кислоту для сульфирования бензола применяют в виде моногидрата с добавлением 20% олеума, что позволяет

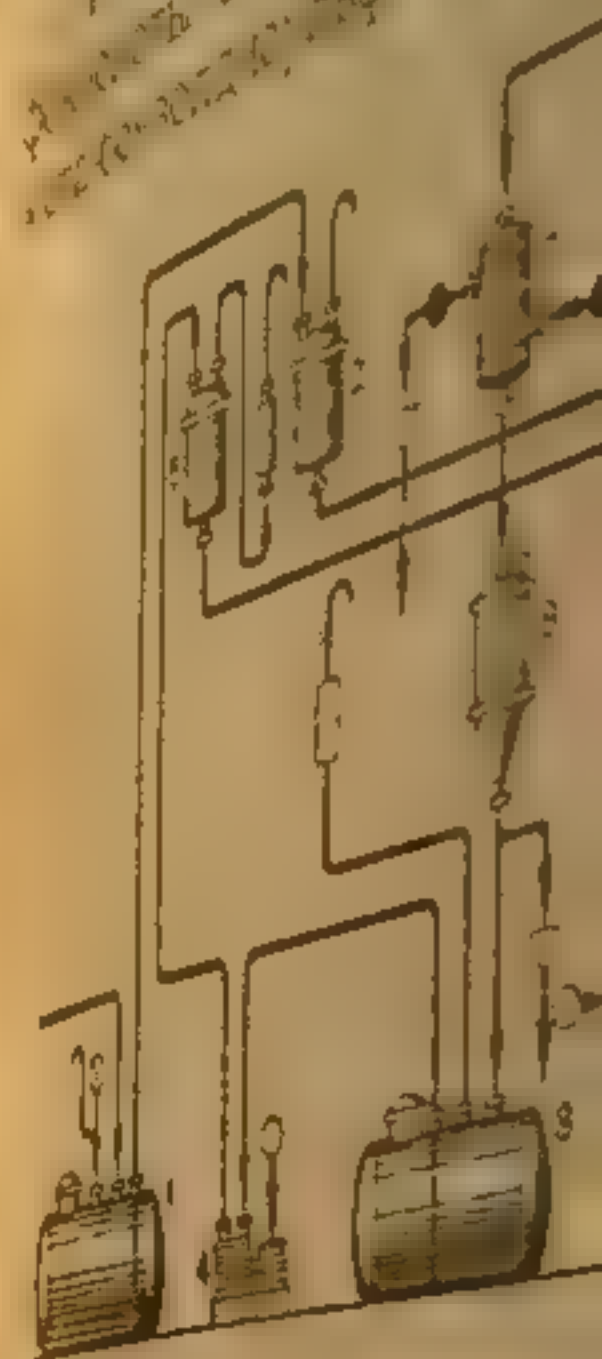
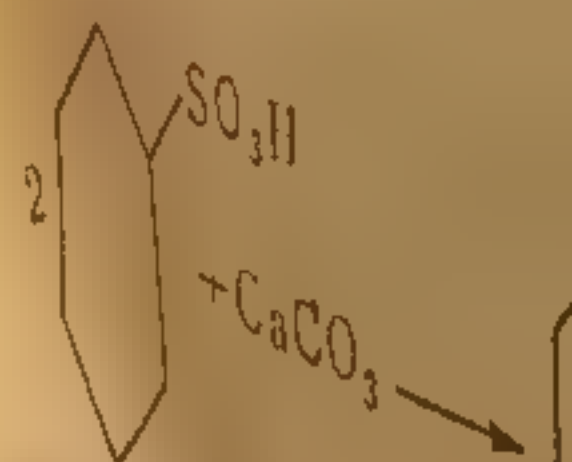
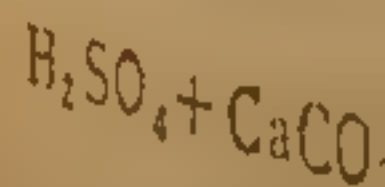


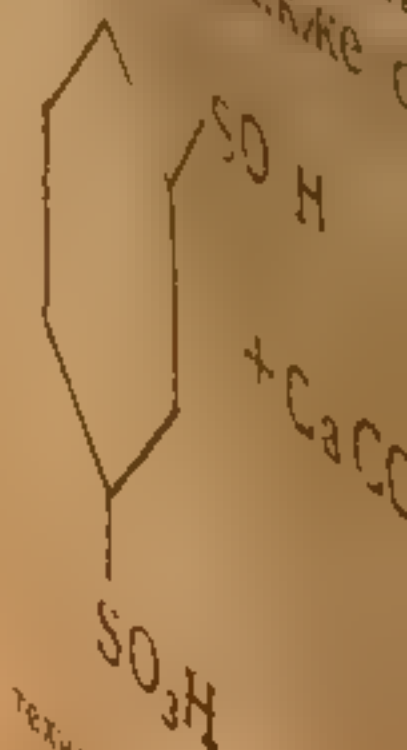
Рис. 17. Схема пр

1—устройство для моногидрата; 2—насос; 3—термометр для бензола; 4—нейтрализатор; 5—вакуум-фильтр для моногидрата; 6—вакуум-фильтр для моногидрата; 7—конденсатор смешения; 8—

Чтобы освободить сульфид для нейтрализации молотым углем. При этом образуются фосфорный кальций, остающийся



В результате нейтрализации фосфорный кальций, также с



Химия и технология



Оставшийся в реакционной массе непросульфированный бензол, количество которого составляет около 5% от загруженного, отгоняют через холодильник и используют при следующей загрузке.

Реакционная масса после отгонки бензола состоит из смеси бензолсульфокислоты с избыточно взятой серной кислотой и небольшой примесью мета-бензолдисульфокислоты и дифенилсульфона.

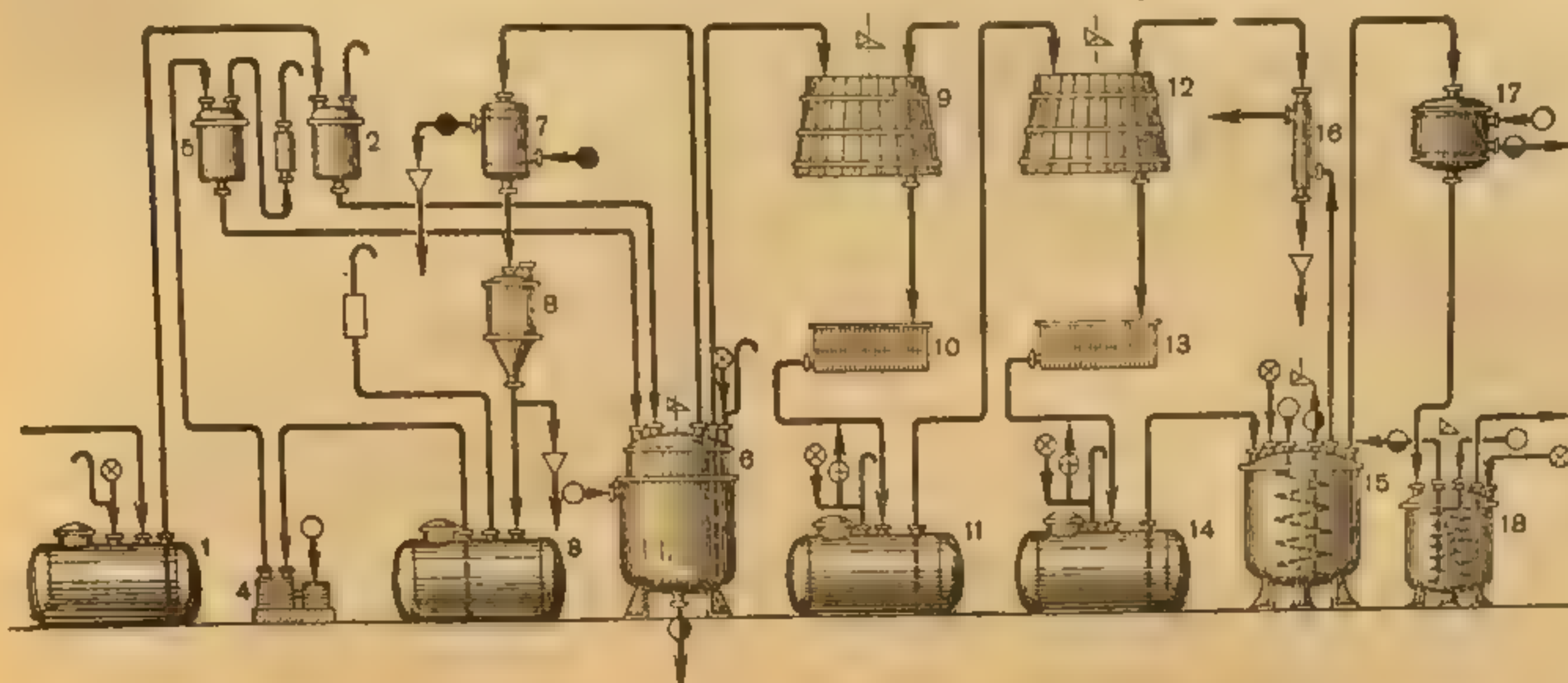
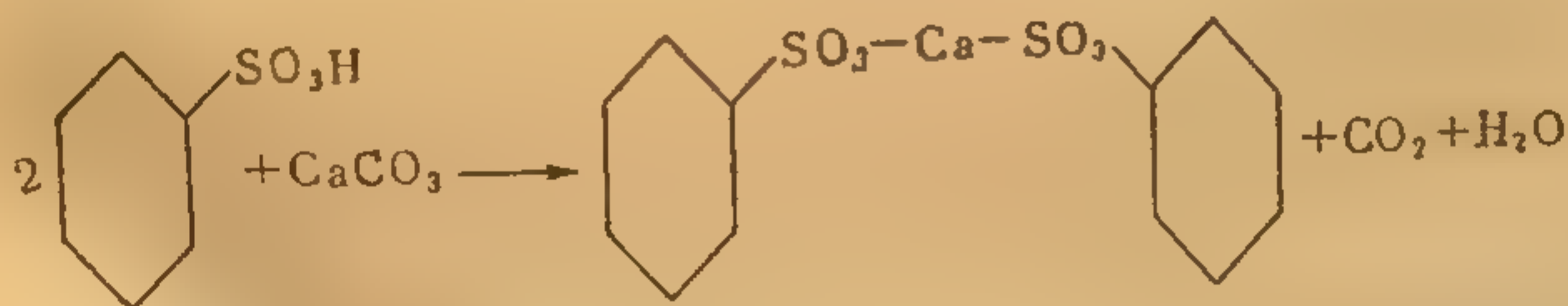


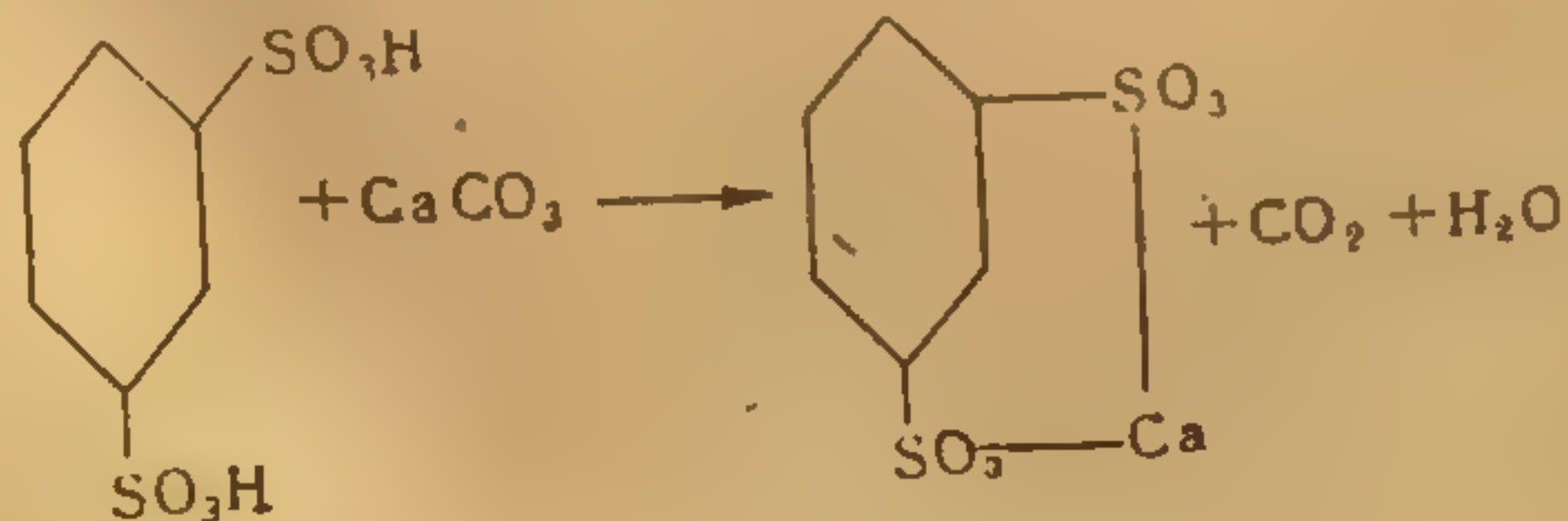
Рис. 17. Схема производства бензолсульфоната натрия.

1—монтажу для моногидрата; 2—мерник для моногидрата; 3—цистерна для бензола; 4—паровой насос; 5—мерник для бензола; 6—сульфуратор; 7—конденсатор; 8—делительная воронка; 9—нейтрализатор; 10—нутч-фильтр для гипса; 11—монтажу для фильтрата; 12—чан для обменного разложения; 13—нутч-фильтр для мела; 14—монтажу для фильтрата; 15—выпарной аппарат; 16—конденсатор смешения; 17—друк-фильтр; 18—приемник упаренного раствора.

Чтобы освободить сульфомассу от серной кислоты, ее передают в чан для нейтрализации молотым мелом, который прибавляют в виде водной суспензии. При этом образуется гипс, выпадающий в осадок, и бензолсульфокислый кальций, остающийся в растворе:



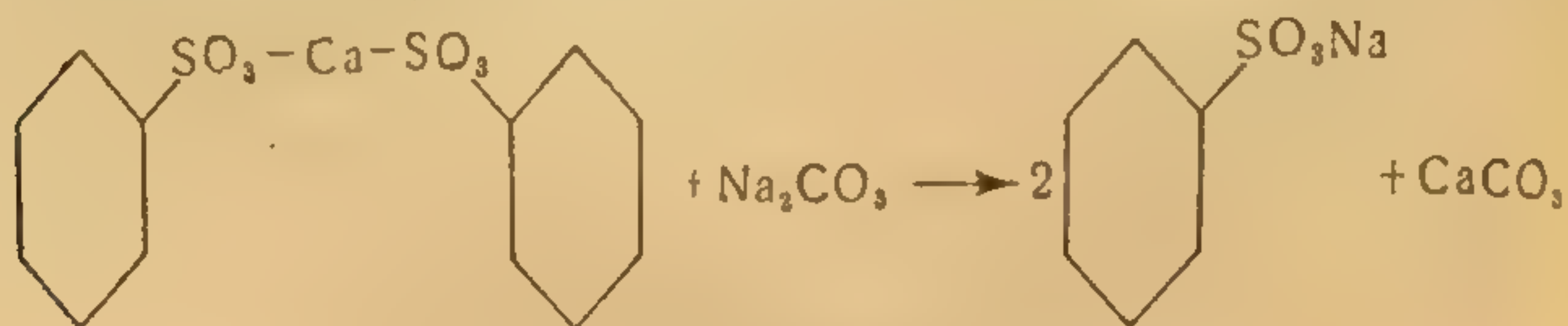
В результате нейтрализации дисульфокислоты получается бензолдисульфокислый кальций, также остающийся в растворе:





Осадок гипса с примесью нерастворимого в воде дифенилсульфона отфильтровывают на нутч-филтре и тщательно отмывают от удержанного им бензолсульфокислого кальция, после чего гипс идет в отброс.

Фильтрат от гипса вместе с промывной водой обрабатывают раствором соды. Происходит реакция обменного разложения:



Получающийся мел выпадает в осадок, натриевая соль бензолсульфокислоты, или бензолсульфонат натрия, остается в растворе вместе с натриевой солью дисульфокислоты.

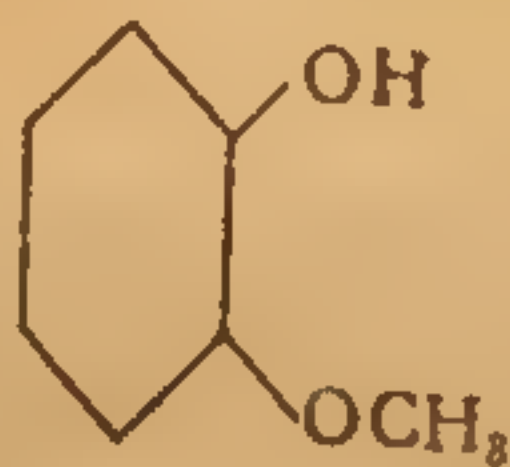
Раствор отфильтровывают от мела, который идет на нейтрализацию сульфомассы следующей операции, и упаривают до 50% концентрации.

Упаренный раствор после фильтрования является готовым полупродуктом и поступает на щелочное плавление (см. следующую главу). До пуска в работу он хранится в обогреваемом приемнике, так как при остывании закристалливывается.

Примесью к бензолсульфонату является натриевая соль мета-бензолдисульфокислоты, а также орто- и пара-толуолсульфокислот, которые образовались из толуола, содержащегося в качестве примеси в исходном бензоле.

Аналогичным методом получается  $\beta$ -нафталинсульфокислота, служащая полупродуктом для производства  $\beta$ -нафтола.

§ 11. Производство гваяколсульфоната калия (тиокола). Примером лекарственного препарата, содержащего сульфогруппу, может служить тиокол, представляющий собой смесь калиевых солей двух изомерных сульфокислот, получаемых при сульфировании гваякола, т. е. метометилового эфира пирокатехина:



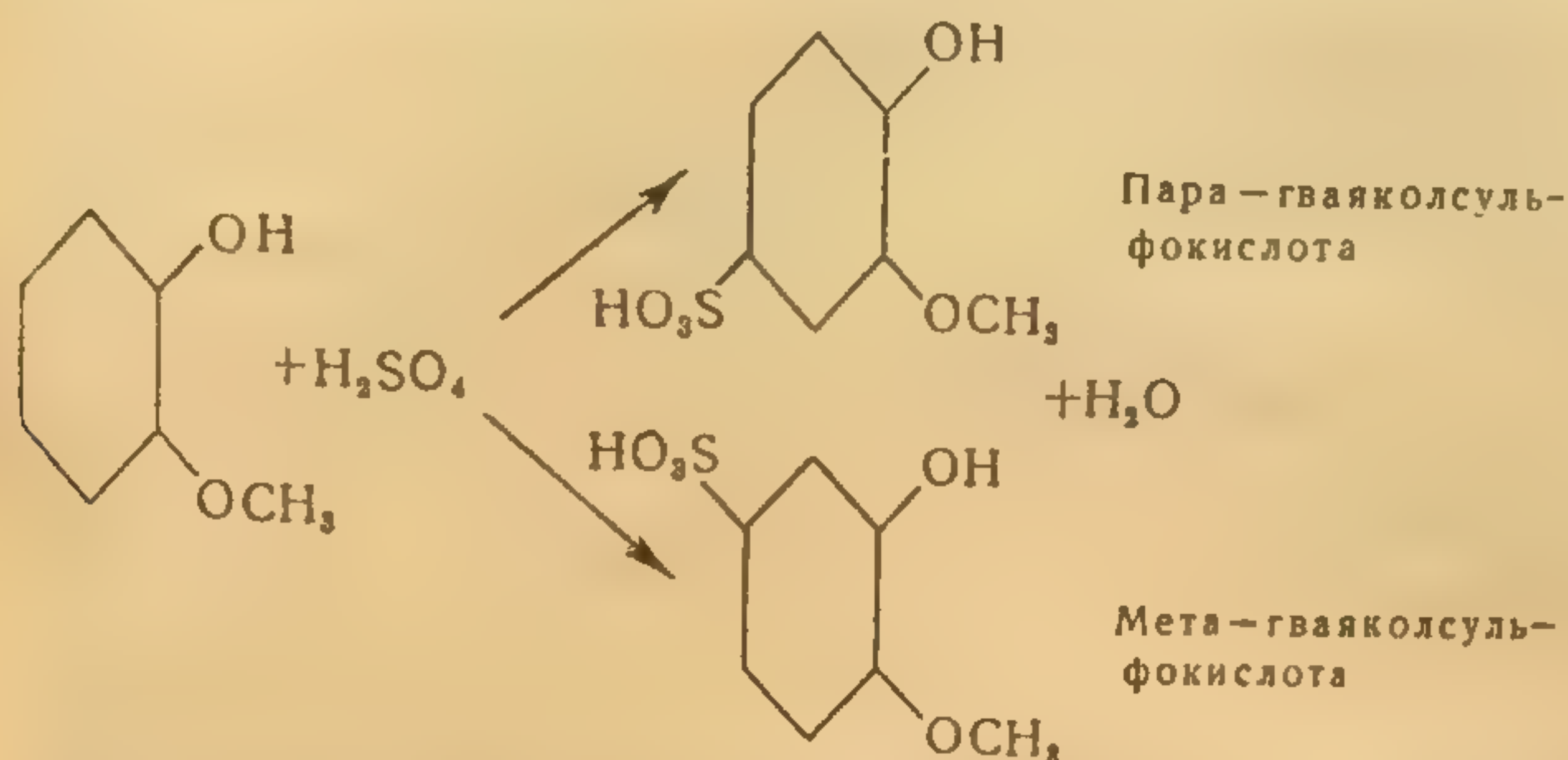
Гваякол—твердое кристаллическое вещество с температурой плавления  $33^\circ$ , нерастворим в воде. Он сульфруется в расплавленном состоянии при температуре около  $50^\circ$  так называемой аккумуляторной кислотой, т. е. чистой концентрированной серной кислотой, содержащей 92—93%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Сульфирование ведут при интенсивном перемешивании до тех пор, пока проба сульфомассы не станет полностью растворяться в воде.

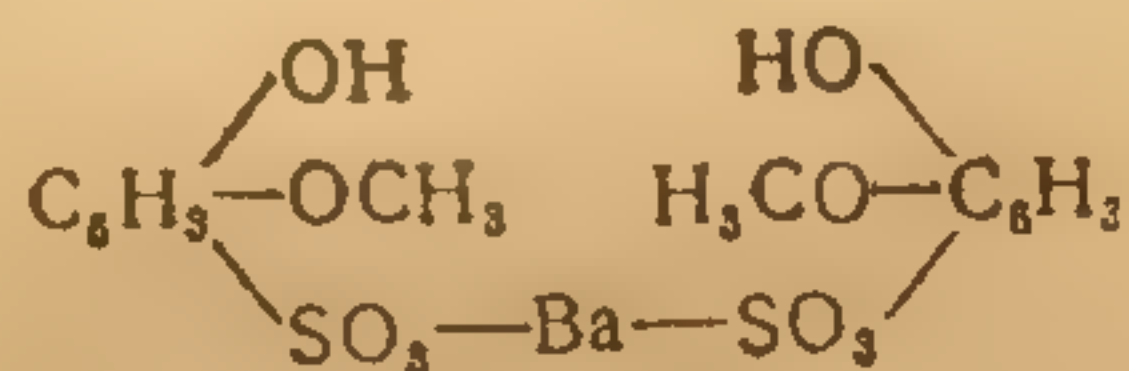
При сульфировании гваякола, вследствие несовпадающего ориентирующего влияния гидроксильной и метоксильной группы (обе группы



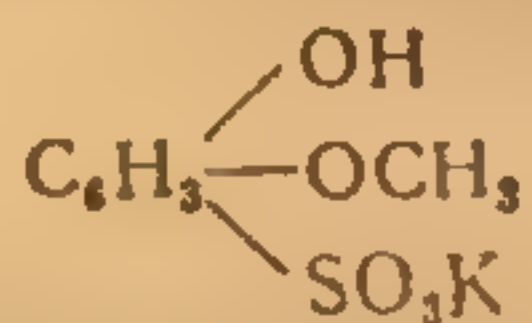
являются заместителями первого рода), получают две изомерные сульфокислоты:



Для выделения гваяколсульфокислот реакцию массу нейтрализуют углекислым барием, а затем туда же добавляют поташ до полного осаждения бария. При нейтрализации избыточная серная кислота<sup>1</sup> образует нерастворимый сернокислый барий, а гваяколсульфокислоты—растворимую бариевую соль:



При обработке поташом эта соль дает в осадке BaCO<sub>3</sub> и в растворе:



Раствор отфильтровывают от осадка, содержащего смесь нерастворимых сульфата и карбоната бария, упаривают и кристаллизуют. Полученные кристаллы калиевых солей гваяколсульфокислот отфильтровывают, а маточник снова упаривают и кристаллизуют. В результате ряда таких последовательных упарок и кристаллизаций получают кристаллы с меняющимся содержанием пара- и мета-соли. Пара-соль легче растворима и накапливается в маточниках, а мета-соль как труднорастворимая кристаллизуется в первую очередь.

Маточники используются почти полностью, причем для их обесцвечивания применяют активированный уголь.

После сушки и просеивания отдельные фракции полученных кристаллов тщательно перемешивают для получения готового препарата с постоянным содержанием обоих изомеров.

<sup>1</sup> Сульфирование гваякола можно вести и без применения избытка серной кислоты (азеотропным методом), причем при этом способе отпадает необходимость нейтрализации углекислым барием.



## ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется сульфированием и какие продукты получаются при его проведении.
2. В чем отличие сульфокислот и сульфонов от эфиров серной кислоты.
3. Каково строение и свойства сульфокислот.
4. Каков механизм сульфирования и гидролиза сульфогруппы.
5. Приведите примеры подвижности сульфогруппы.
6. Какие полисульфокислоты могут образоваться при сульфировании бензола и нафталина.
7. Каково влияние концентрации серной кислоты на процесс сульфирования и что такое  $\pi$  сульфирования.
8. Какие реагенты применяются для процесса сульфирования.
9. По каким причинам стандартный олеум бывает лишь двух определенных концентраций.
10. Каковы правила техники безопасности при работе с концентрированной серной кислотой и с олеумом.
11. Как оформляется процесс сульфирования с удалением реакционной воды.
12. Каковы условия получения сульфохлорида при работе с хлорсульфоновой кислотой.
13. В чем заключается аналогия и каковы различия между процессами сульфирования и арсенирования.
14. Как получается арсаниловая кислота.
15. Опишите производство бензолсульфоната натрия.
16. Опишите производство гваяколсульфоната калия.

§ 1. Методы введения окислительных групп  
Сульфированием называется введение в молекулу органического вещества одновалентной отрицательной группы — сульфогруппы —  $\text{SO}_3\text{H}$ .

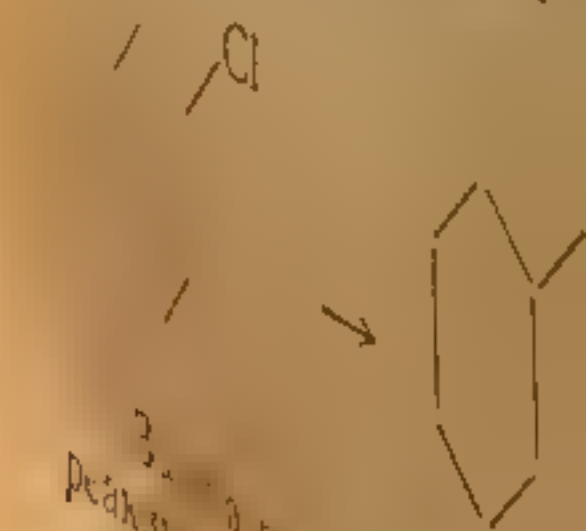
Получаемые при этом соединения называются сульфированными.

В технологии полупродуктов сульфирование занимает важное место. При сульфировании органических веществ в ядро, но не в сульфогруппы, вводится атом серы. Из перечисленных путей введения сульфогруппы в органические вещества наиболее распространены следующие:

1. Сульфирование органических веществ с помощью серной кислоты или ее концентрированных растворов (олеум).

2. Сульфирование органических веществ с помощью хлорсульфоновой кислоты.

Этот процесс можно проводить в жидкой фазе при давлении до 500 атм. В химико-фармацевтической промышленности для введения сульфогруппы в органические вещества используют также следующие реакции:



3. Сульфирование органических веществ с помощью азотной кислоты.

Этот процесс можно проводить в жидкой фазе при давлении до 500 атм. В химико-фармацевтической промышленности для введения сульфогруппы в органические вещества используют также следующие реакции:



### ГЛАВА III

## ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ

§ 1. Методы введения оксигруппы в ароматические соединения. Гидроксилированием называется процесс введения в молекулу органического вещества одновалентной отрицательно заряженной оксигруппы—ОН, или гидроксила.

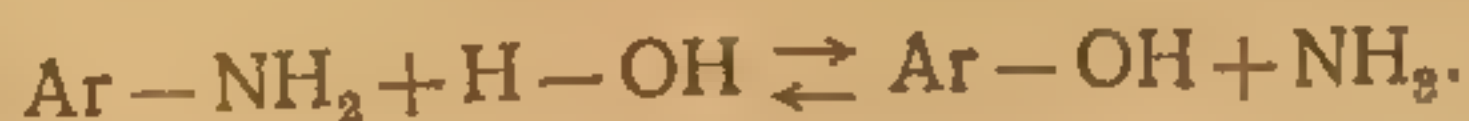
Получаемые при этом соединения носят общее название оксисоединений.

В технологии полупродуктов представляет интерес получение оксисоединений, в которых гидроксил является заместителем атома водорода в ароматическом цикле. При этом в отличие от ранее рассмотренных процессов галогенирования и сульфирования оксигруппа не может быть непосредственно введена в ядро, но образуется лишь в результате замены различных других атомов или групп—галогена, сульфогруппы, аминогруппы или диазогруппы.

Из перечисленных путей введения гидроксила в качестве общих методов гидроксилирования применяется лишь замена гидроксилом атома хлора или сульфогруппы:



Замена гидроксилом аминогруппы происходит в результате обратимой реакции:



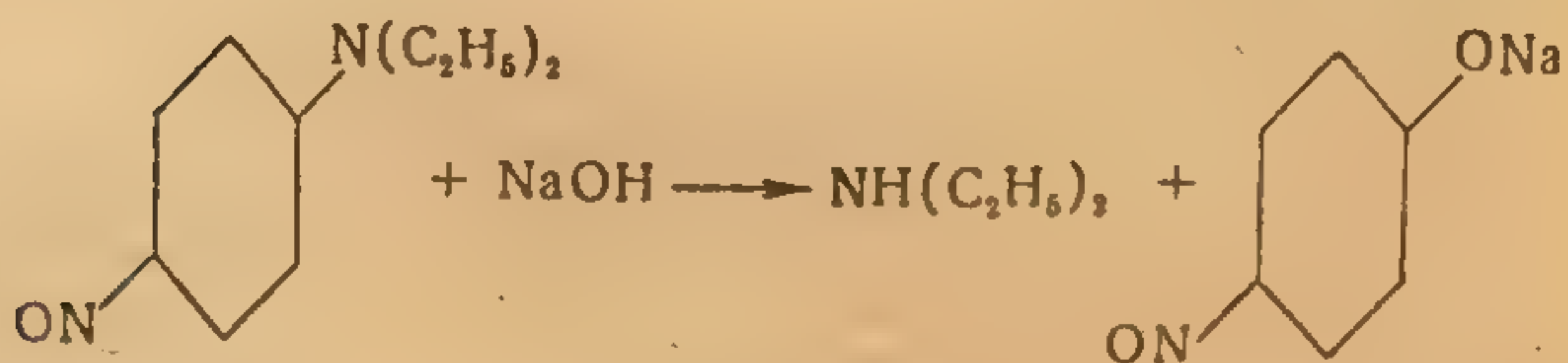
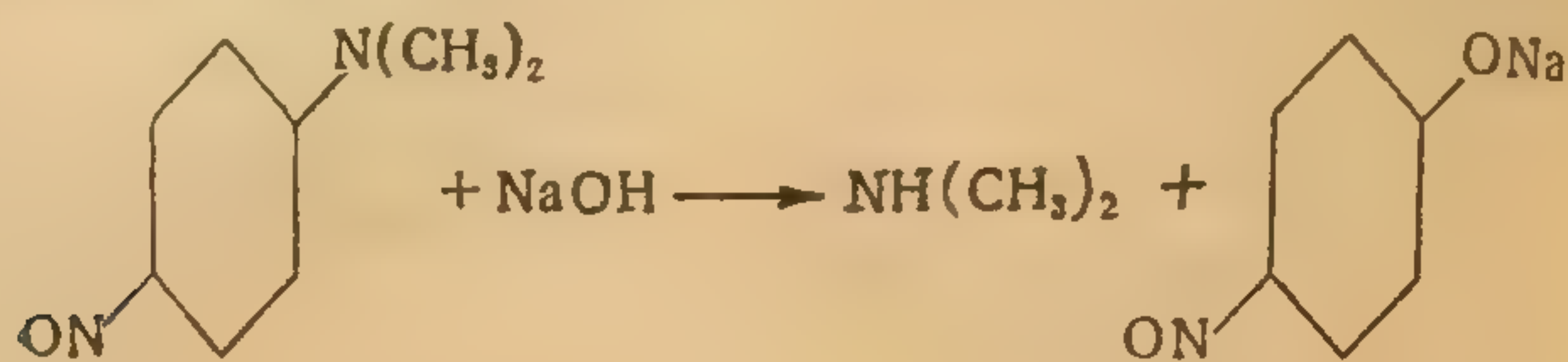
Этот процесс можно осуществить только в присутствии различных катализаторов и обычно при высоких температурах (порядка 400—500°) и большом давлении (до 500 атм).

Указанный способ неэкономичен, так как аминосоединения являются относительно дорогим сырьем.

В химико-фармацевтической промышленности только в частном случае при получении вторичных алифатических аминов [диметиламина  $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$  и диэтиламина  $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ] производится замена аминогруппы [соответственно в диметиланилине  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или в диэтиланилине  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ] гидроксилом путем щелочного гидролиза соответствующего пара-нитрозозамещен-



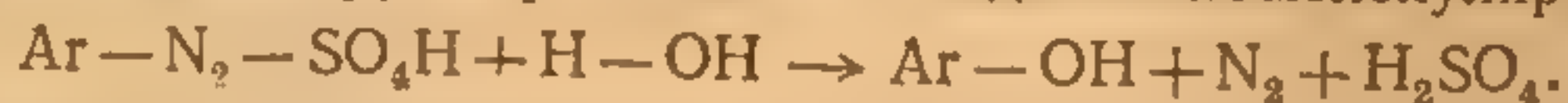
ного, т. е. нитрозо-диметиланилина или нитрозо-диэтиланилина (см. Диазотирование и нитрозирование, § 8):



Здесь подвижность аминогруппы (заместитель первого рода) вызвана наличием в пара-положении нитрозогруппы, являющейся заместителем второго рода (см. Галогенирование, § 4).

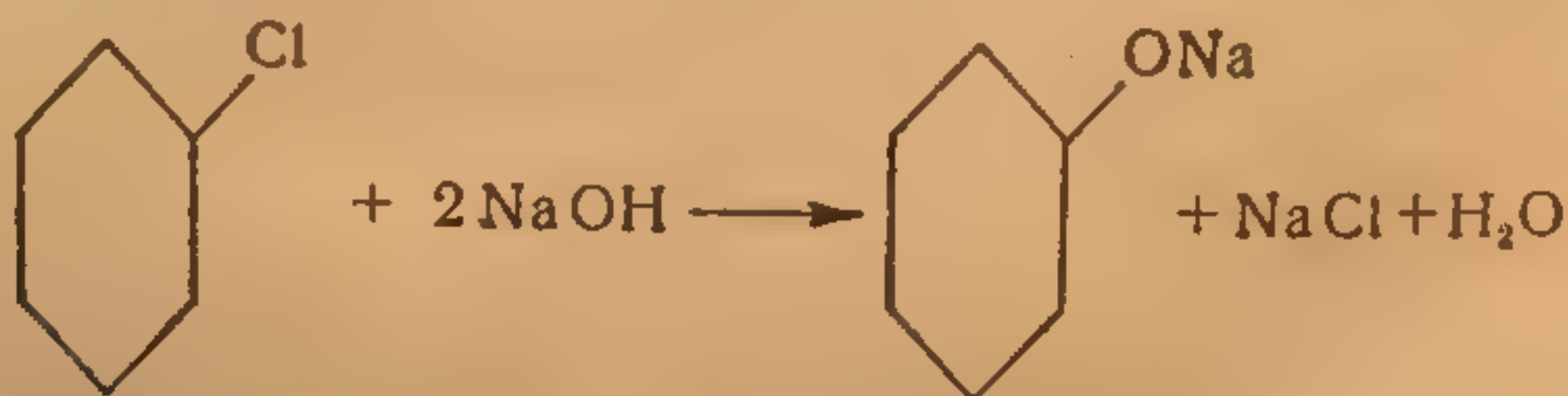
Получающийся при этих реакциях в качестве отхода пара-нитрозофенолят используется для получения пара-аминофенола (см. Восстановление, § 5).

Последний метод состоит в нагревании сернокислой соли диазония с водой, причем диазогруппа распадается с выделением молекулярного азота:



Хотя этот процесс технологически и легко осуществим, но экономически также невыгоден и применяется лишь в специальных случаях синтеза лекарственных веществ, например, в производстве гваяколовых препаратов.

§ 2. Замена хлора гидроксилом. Хлор в ароматическом ядре, как известно, весьма малоподвижен (см. Галогенирование, § 7). Поэтому производство фенола щелочным гидролизом хлорбензола



требует применения в качестве катализатора металлической меди и происходит при температуре 350° и давлении 200 атм. Несмотря на дешевизну исходного сырья, этот метод производства фенола экономически приемлем лишь при оформлении в крупном масштабе и в виде непрерывного процесса.

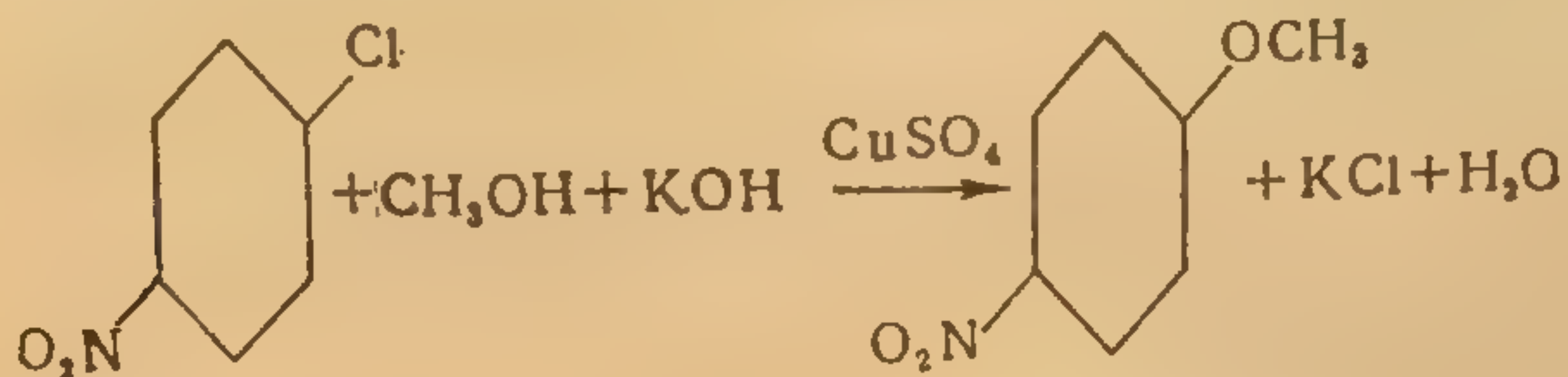
Однако наличие в хлорпроизводном заместителя второго рода (например, нитрогруппы) в пара-положении делает хлор значительно более подвижным (см. Галогенирование, § 4).

Так, например, при воздействии на пара-нитрохлорбензол спиртового раствора щелочи в присутствии каталитически действующих солей меди (например, медного купороса) происходит алкоголиз и атом хлора легко замещается метокси- ( $-\text{OCH}_3$ ) или этокси- ( $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ) группой, в зависимо-

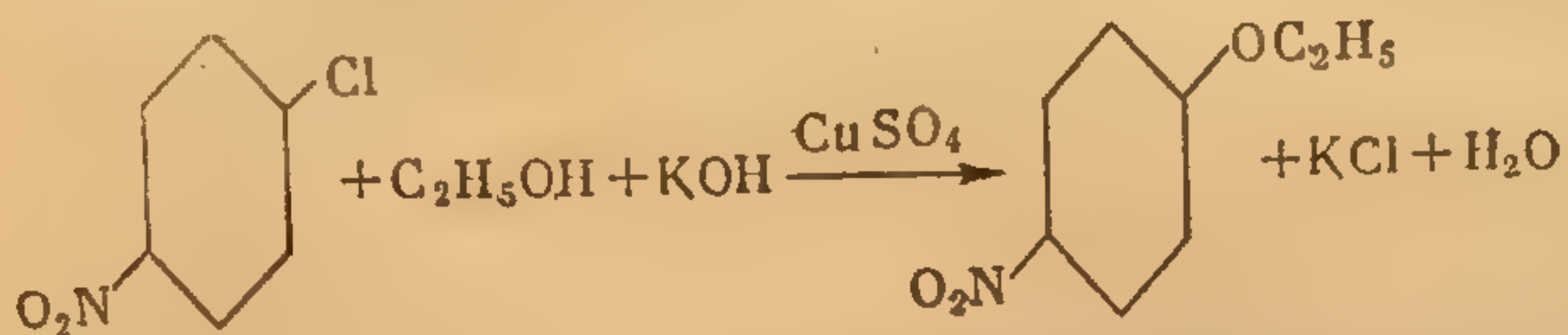


сти от применяемого спирта. Эта реакция происходит при атмосферном давлении и температуре кипения спирта.

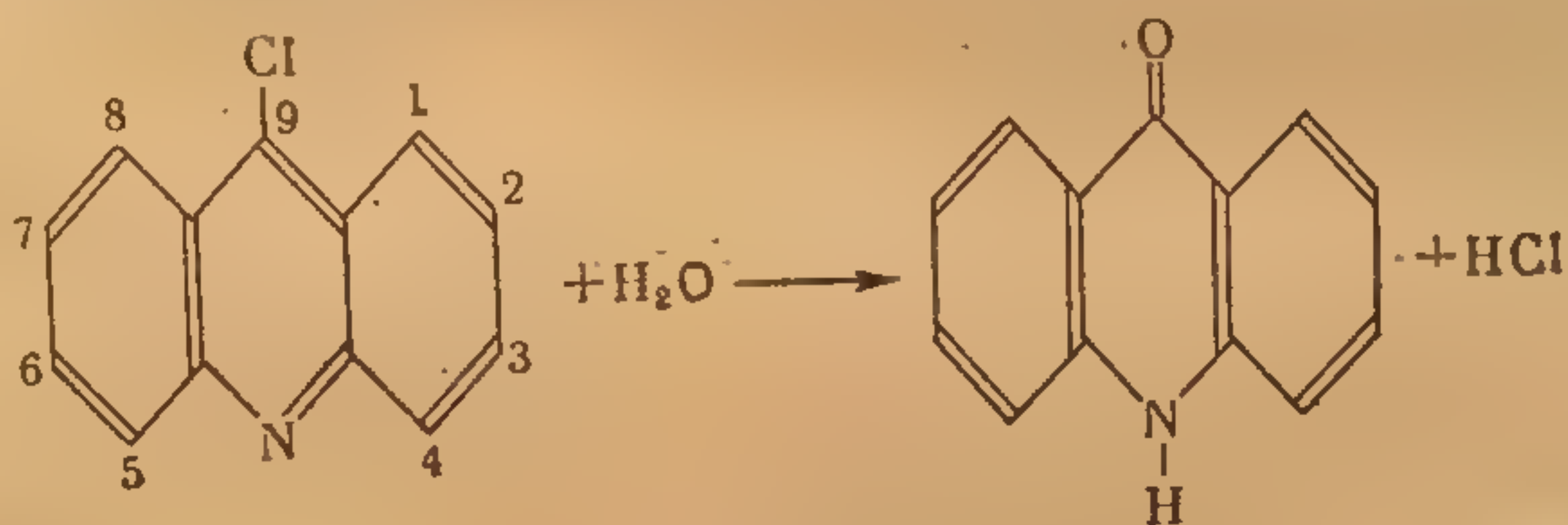
В первом случае из пара-нитрохлорбензола получается пара-нитроанизол:



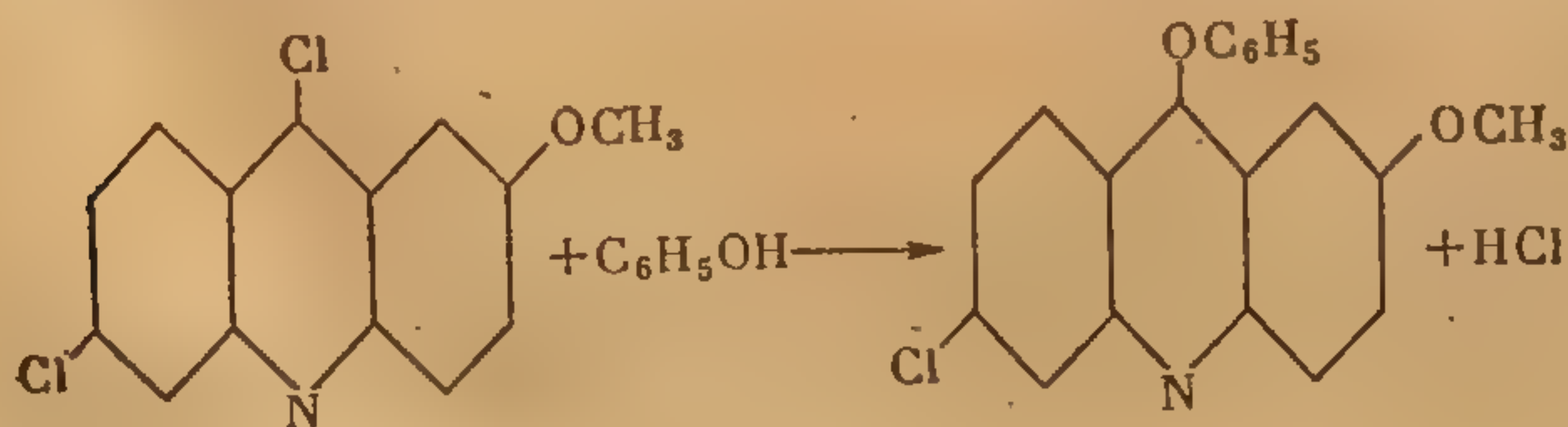
во втором—пара-нитрофанетол:



Особый интерес для синтеза важных лекарственных препаратов—акрихина и риванола—представляет способность атома хлора в 9-м положении акридинового цикла легко замещаться при нагревании с водой кислородом с образованием акридона:

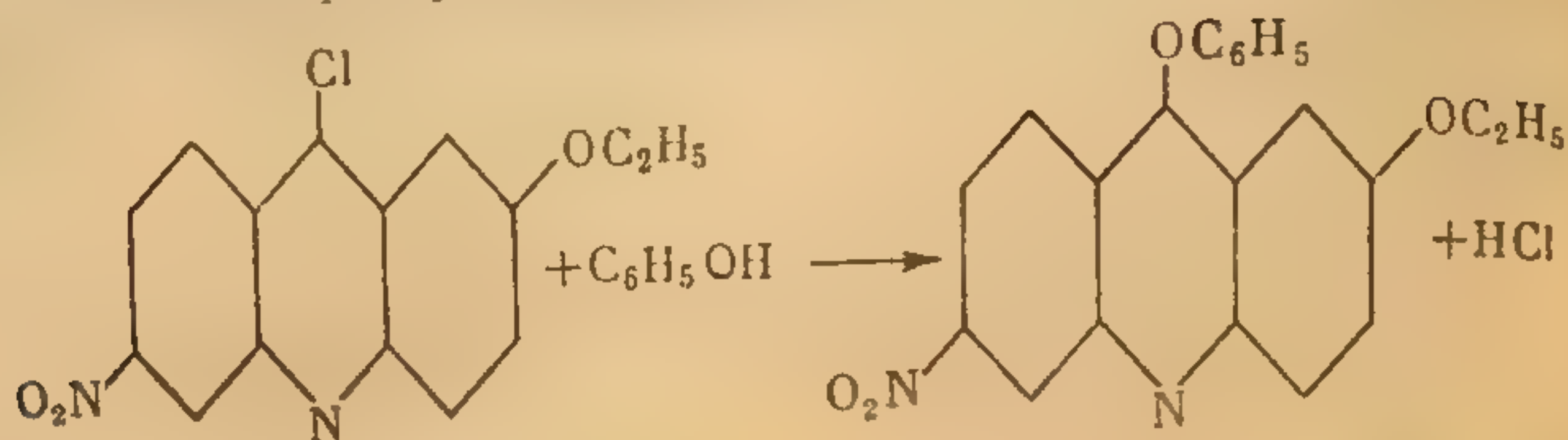


При взаимодействии же с фенолом в отсутствии воды атом хлора замещается феноксигруппой ( $-\text{OC}_6\text{H}_5$ ). Этим методом получают полупродукты производства акрихина и риванола: 2-метокси-6-хлор-9-феноксиакридин:

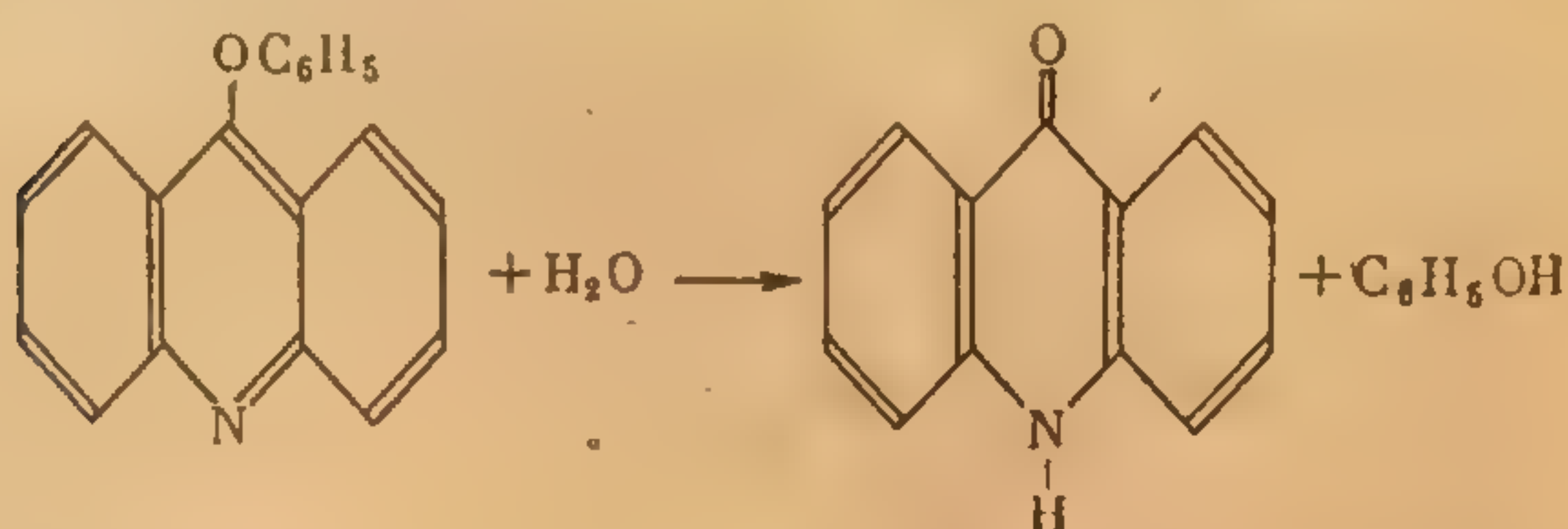




2-этокси-6-нитро-9-феноксиакридин:



Эти феноксисоединения в индивидуальном состоянии не изолированы, они очень легко гидролизуются водой с образованием акридона:

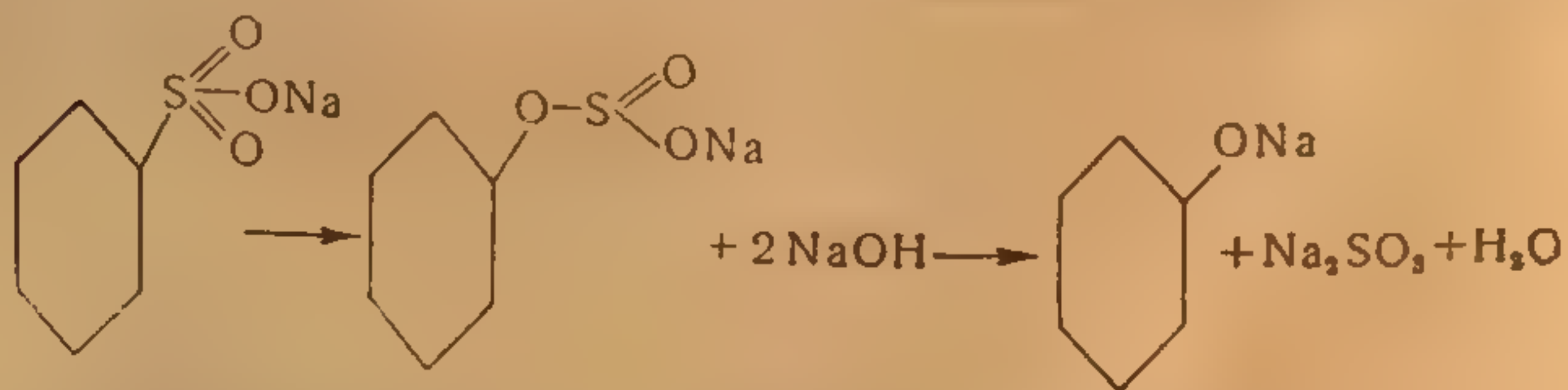


Приведенные реакции образования алкокси- и феноксисоединений относятся не столько к процессам гидроксирования, сколько к процессам алкилирования (см. Алкилирование, § 13).

§ 3. Замена сульфогруппы гидроксилом. Введение гидроксила взамен сульфогруппы наиболее доступно и осуществимо для разнообразных ароматических соединений. Оно состоит в нагревании натриевой соли соответствующей сульфокислоты с расплавленной едкой щелочью (или раствором ее) при температуре  $200-300^\circ$ . Этот процесс называется щелочным плавлением сульфокислот и протекает по общему уравнению:



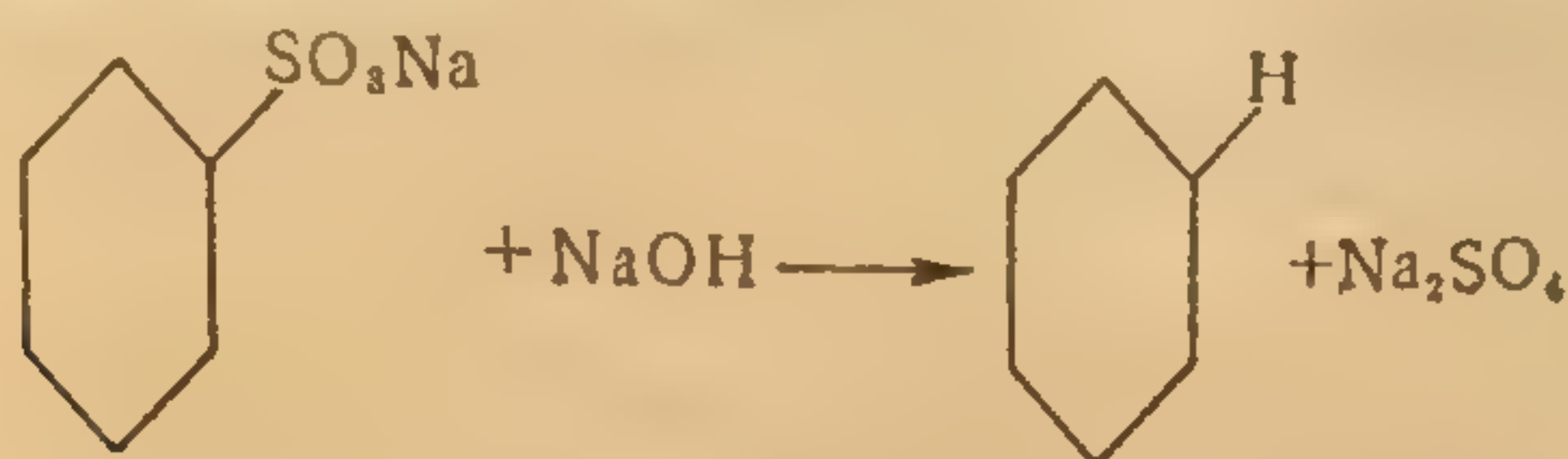
Механизм замены сульфогруппы гидроксилом в процессе щелочного плавления (гидроксильная группа при этом действительно становится к тому же углеродному атому, при котором находилась исходная сульфогруппа) можно объяснить изомеризацией сульфогруппы под влиянием высокой температуры и сильно щелочной среды в сложный эфир сернистой кислоты (см. Сульфирование, § 2) и последующим омылением его:



В результате этой реакции наравне с молекулой сульфита натрия образуется вода, которая при температурных условиях плавки ( $200-300^\circ$ ) тотчас превращается в перегретый пар.



Однако в этих условиях сульфогруппа склонна гидролизоваться (см. Сульфирование, § 3), в результате чего в щелочной среде образуется сульфат натрия и исходный углеводород:



В действительности протекают оба эти процесса, и в благоприятных условиях при щелочном плавлении, например, бензолсульфоната натрия получается около 5% бензола и около 95% фенолята.

Условия проведения процесса щелочного плавления (требуемая температура и продолжительность нагрева) находятся в прямой зависимости от степени подвижности сульфогруппы в исходной сульфокислоте.

Так, например,  $\alpha$ -нафталинсульфокислота сплавляется легче, чем  $\beta$ -изомер. Повидимому, подвижность сульфогруппы (см. Сульфирование, § 4) также связана с ее способностью изомеризоваться в эфир.

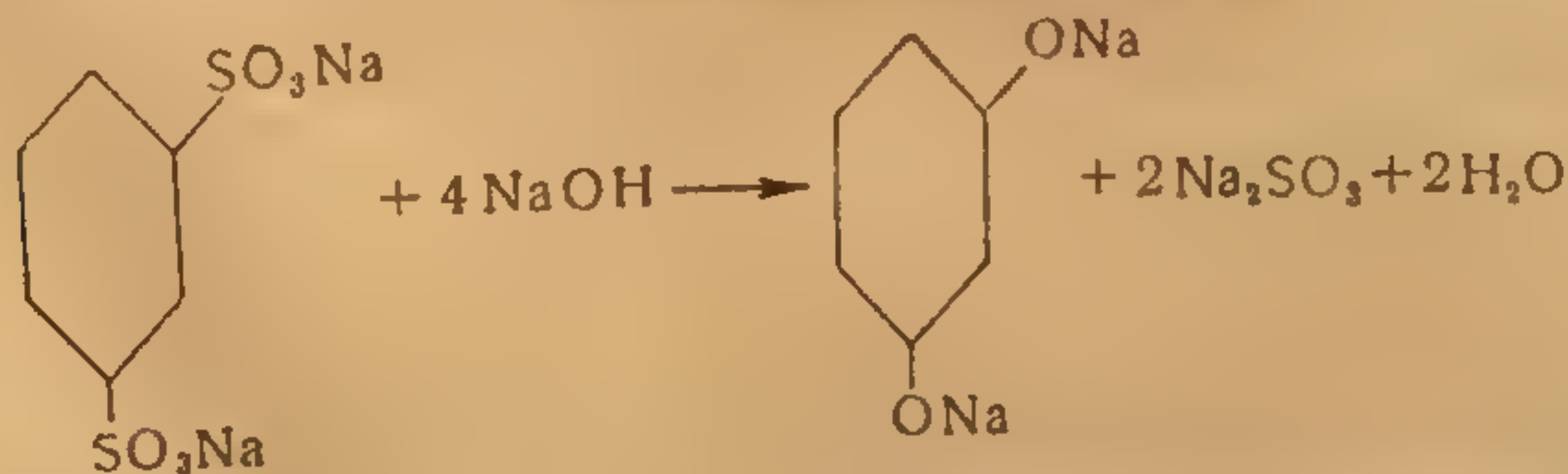
§ 4. Условия проведения щелочного плавления сульфокислот. Основным условием проведения процесса щелочного плавления является более или менее высокая температура порядка 200—300°. Поэтому процесс ведут обычно в расплавленном каустике, для снижения температуры плавления которого (температура плавления NaOH 328°, KOH 360°) добавляют некоторое количество воды (5—10%). Иногда для снижения температуры плавления берут смесь обеих щелочей, но обычно применяют едкий натр как более дешевое сырье.

В ряде случаев реакция плавления идет лучше в более мягких условиях с раствором щелочи. Так как температура кипения раствора щелочи при атмосферном давлении ниже требуемой температуры плавления, то в этом случае процесс ведут в автоклаве под давлением до 30 атм и выше.

Сырьем для щелочного плавления служит либо сухая натриевая соль сульфокислоты (сульфонат натрия), либо концентрированный раствор ее.

Количество щелочи, взятой для плавления, должно довольно точно отвечать соотношению уравнения реакции, а именно для замены одной сульфогруппы—2 моля щелочи на 1 моль соли сульфокислоты.

Если в исходном соединении имеется несколько сульфогрупп, то они все могут быть замещены гидроксилами, например, при получении резорцина:



Если же требуется ввести только одну гидроксильную группу, то это достигается соответствующим дозированием количества щелочи, изменением ее концентрации, регулированием температуры и установлением продолжительности плавления. Точно так же, меняя концентрацию щелочи и температуру плавления, можно заменить гидроксильной группой сульфогруппу



в соединениях, имеющих, кроме этого заместителя, еще и аминогруппу. Без соблюдения определенных условий аминогруппа может отщепиться в виде аммиака также с заменой гидроксилом (см. § 1).

Во всех случаях для получения хороших результатов необходимо, чтобы поступающие на плавление вещества были достаточно чисты—сульфонат должен быть свободен от минеральных примесей и сульфонов, щелочь—от посторонних солей ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). В противном случае образуются комки и сплав пригорает, что ведет к разложению органического вещества.

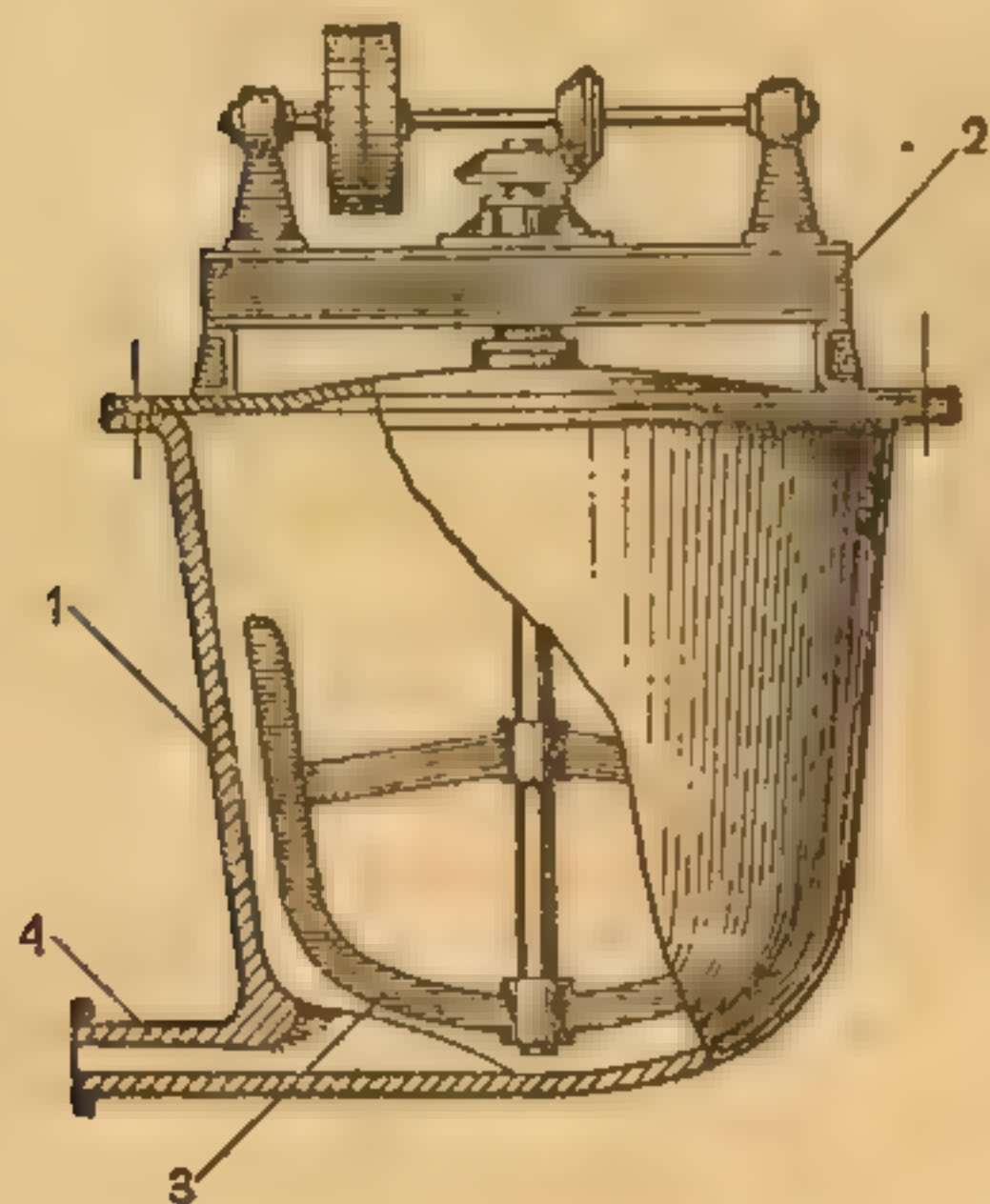


Рис. 18. Открытый плавильный котел.

1—корпус котла; 2—поперечные балки для крепления привода; 3—якорная мешалка; 4—нижний выпуск для плава.

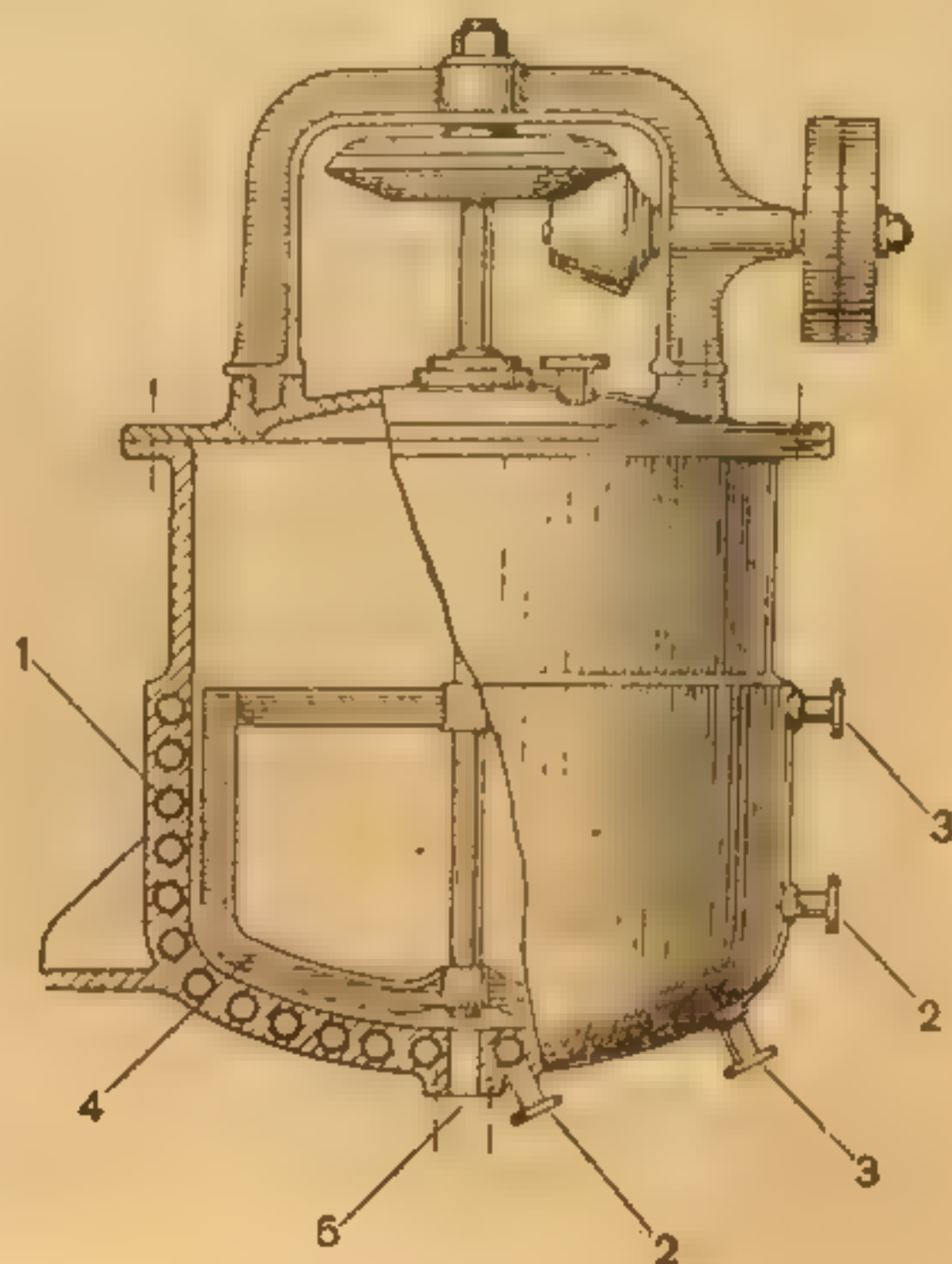


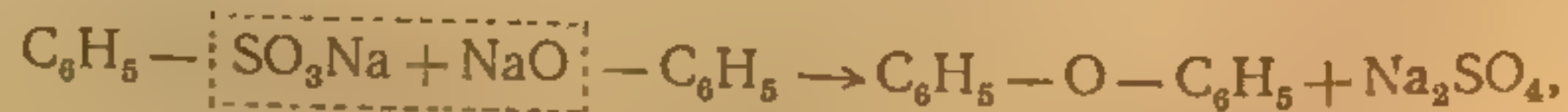
Рис. 19. Плавильный автоклав, обогреваемый водой под давлением.

1—стальные трубки, залитые в стенку корпуса автоклава; 2—штуцера для ввода греющей воды; 3—штуцера для вывода греющей воды; 4—якорная мешалка; 5—нижний выпуск для плава.

Условия проведения процесса щелочного плавления сульфокислот были подробно изучены М. А. Ильинским и Р. К. Эйхманом, которые разработали точные регламенты соответствующих производств.

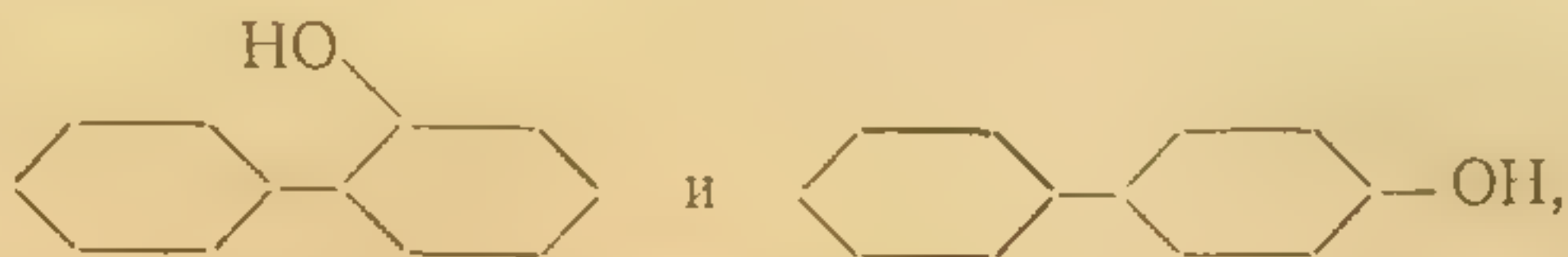
Аппаратами для щелочного плавления служат чугунные или стальные плавильные котлы и автоклавы (рис. 18 и 19), снабженные мощными якорными мешалками. Котлы должны быть закрыты крышками для образования над реакционной массой паровой подушки, предохраняющей плава от окисления кислородом воздуха. Обогрев производится на огневых топках или при помощи «перегретой» воды (с температурой до  $300^\circ$ , под давлением до 240 атм), циркулирующей по трубкам, заплавленным в толщу стенок котлов или автоклавов.

Побочными реакциями процесса щелочного плавления бензолсульфокислоты является образование дифенилового эфира в результате гидролиза сульфогруппы при взаимодействии исходного сульфоната с полученным фенолятом:

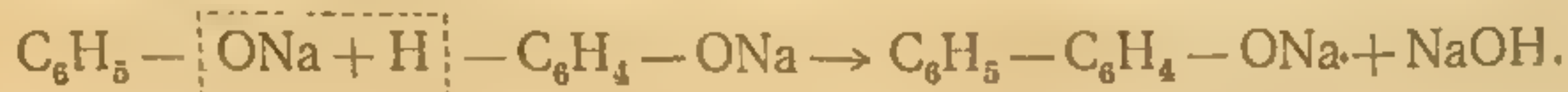




а также образование изомерных орто- и пара-оксибифенилов:



получаемых в результате взаимодействия двух молекул фенолята:



В оксибифенилах фенильная группа  $\text{C}_6\text{H}_5$  играет роль заместителя, который вступил в молекулу фенола в соответствии с ориентирующим влиянием гидроксила.

§ 5. Производство фенола. Технологический процесс получения фенола (рис. 20) состоит в расплавлении в плавильном котле твердого каустика

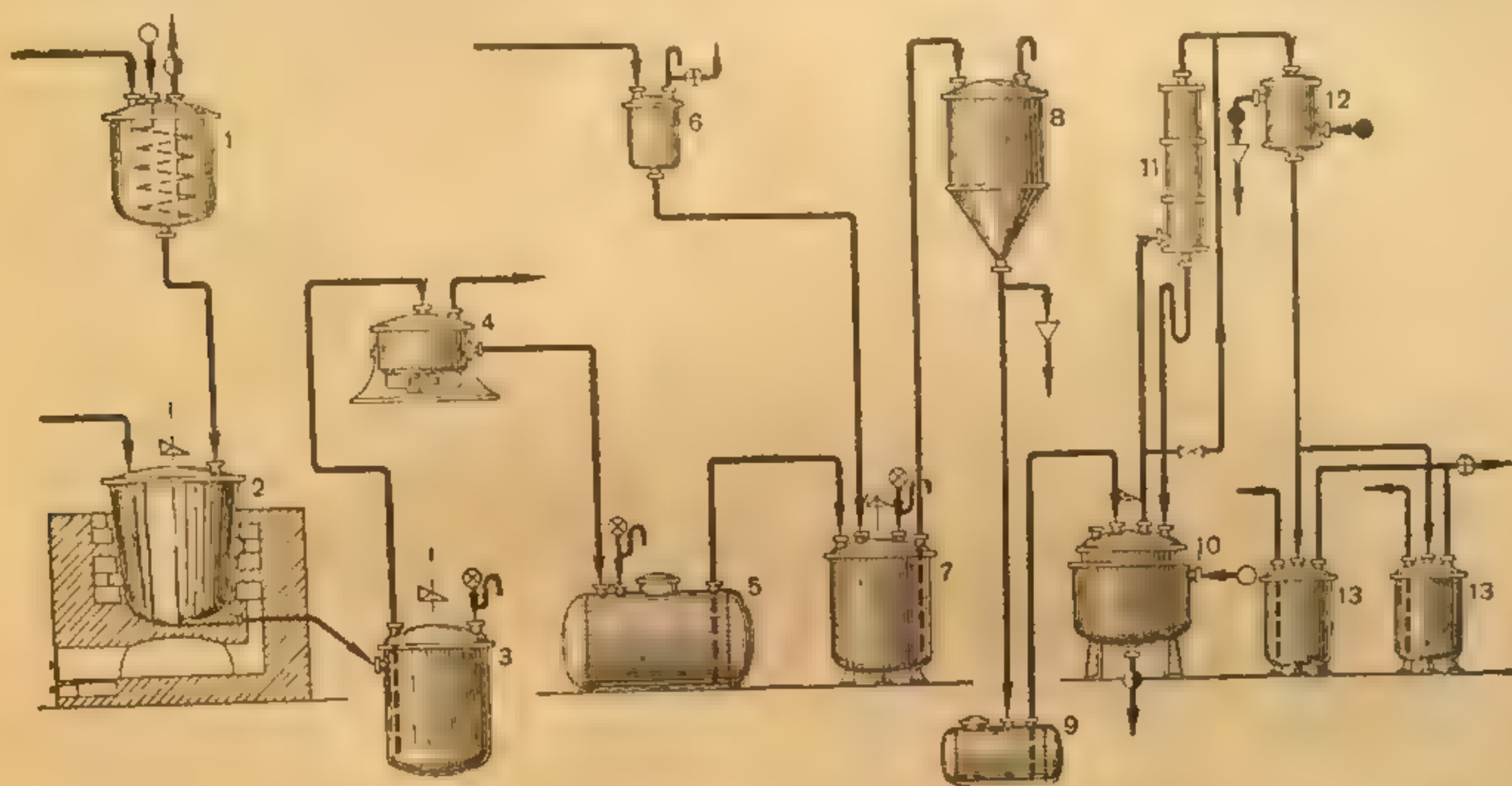


Рис. 20. Схема производства фенола.

1—мерник упаренного раствора бензолсульфоната натрия; 2—плавильный котел; 3—гаситель плава; 4—центрифуга для сульфита; 5—приемник раствора фенолята; 6—мерник для кислоты; 7—выделитель; 8—делительная воронка; 9—приемник сырого фенола; 10—перегонный куб; 11—ректификационная колонна; 12—конденсатор; 13—вакуум-приемники.

(чтобы облегчить плавление каустика, в котел добавляют немного воды), к которому затем при работающей мешалке осторожно приливают отмеренное количество концентрированного (50%) раствора бензолсульфоната натрия.

Сначала происходит энергичное выпаривание воды, причем реакционная масса постепенно загустевает и температура ее возрастает. Затем, при температуре массы около  $320^\circ$ , наступает процесс плавления, который обнаруживается по новому выделению паров (реакционной воды) и разжижению сплава. Реакция заканчивается в течение 15—20 минут, после чего дается полчасовая выдержка.

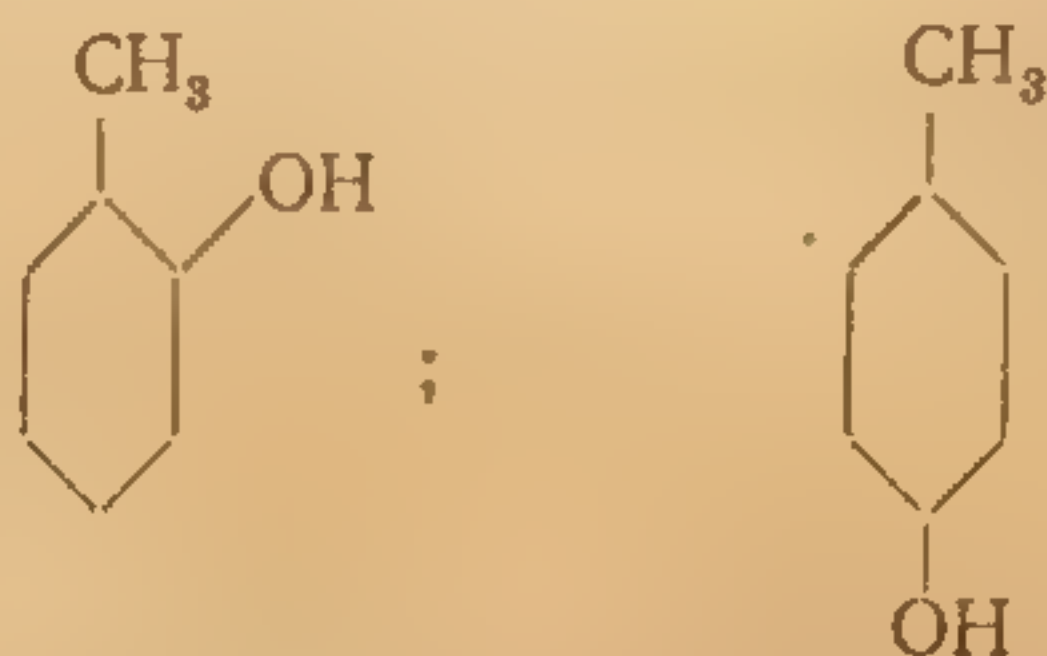
По окончании выдержки плав, имеющий температуру около  $300^\circ$ , передают в аппарат с водой, называемый гасителем. Фенолят натрия переходит в раствор, а труднорастворимый сульфит при остывании раствора выпадает в осадок, который отфуговывают. Полученный кристаллический сульфит является отходом производства.



Фильтрат после отделения сульфита представляет собой щелочной раствор фенолята натрия. Для выделения фенола фильтрат подкисляют, причем фенол всплывает в виде маслянистого слоя (температура плавления чистого фенола  $42^\circ$ ). Фенольный слой после отстаивания отделяют от раствора соли и направляют на перегонку.

Дистилляцию фенола производят в вакууме (температура кипения его при атмосферном давлении равна  $181^\circ$ ) с применением ректификационной колонны, дающей возможность отбирать фракции различной степени чистоты.

Обычной примесью к фенолу является небольшое количество орто- и пара-крезолов



образовавшихся в результате плавления со щелочью натриевых солей орто- и пара-толуолсульфокислот (см. Сульфирование, § 10), а также дифениловый эфир (см. § 4).

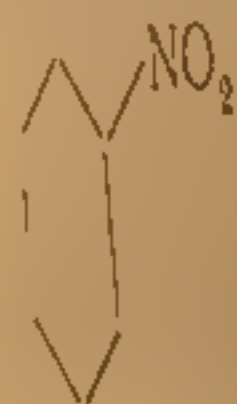
После перегонки фенола в кубе остается смола, которая содержит некоторое количество резорцина, образовавшегося в результате щелочного плавления мета-бензолдисульфоната натрия (см. Сульфирование, § 10), и орто- и пара-оксибифенила (см. § 4).

Сходным с получением фенола методом производится щелочное плавление  $\beta$ -нафталинсульфоната натрия, в результате чего образуется  $\beta$ -нафтол.

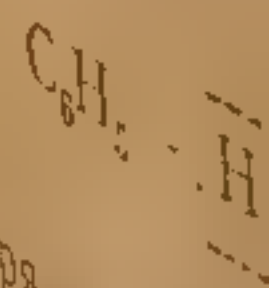
#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется гидроксированием.
2. Какие существуют методы введения гидроксильной группы в органическое соединение.
3. В каких условиях производится замена хлора гидроксильной группой в производстве фенола из хлорбензола.
4. В каком случае упрощается замена хлора алкоксигруппой.
5. Какие производные получают при замене хлора в 9-м положении в акридине.
6. Каков механизм замены сульфогруппы гидроксильной группой при щелочном плавлении.
7. Какие побочные продукты получают при щелочном плавлении сульфокислоты и при гидролизе ее щелочью.
8. Каковы условия проведения процесса щелочного плавления и кем они разработаны.
9. Каковы побочные реакции, протекающие при процессе щелочного плавления.
10. Опишите производство фенола.

§ 1. Нитрование и нитро-  
введение в молекулу органиче-  
ской молекулы нитрогруппы  
кислоты после отнятия  
образуются органические нит-  
ро соединения непосредственно  
Основное значение в тех-  
нике ароматического ряда, как, на-  
пример, пара-нитротолуол:



Нитросоединения обыч-  
но вводят в аминогруппы  
в готовом лекарственном со-  
единении, при чем  
результат замены атома во-  
дородной группы с выделением  
бензола можно выразить  
на формулу:



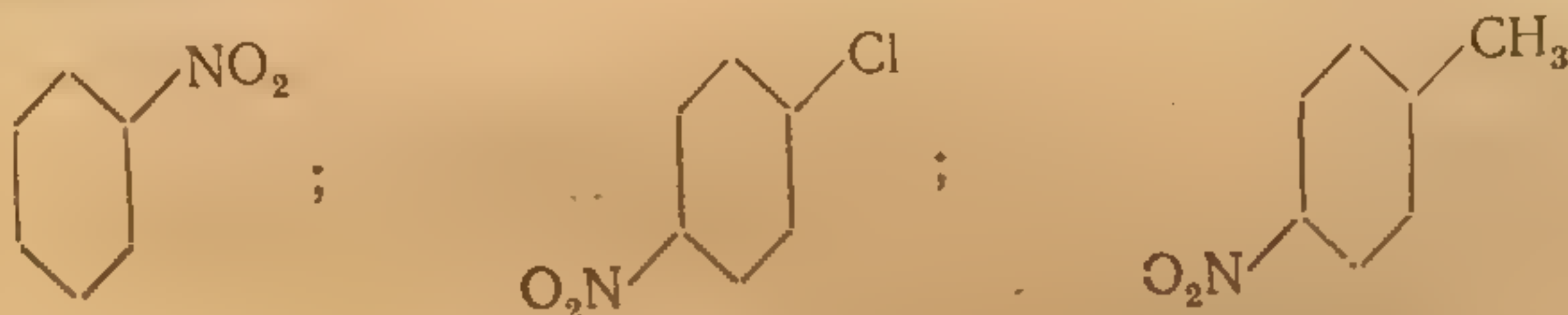
Благодаря непосред-  
ственному ароматическому  
представлению свойствен-  
ности) при нагревании  
В то же время нит-  
рогруппы окислительны  
хлорирование, сульфиро-  
вание могут сопровождать-  
ся в ароматическом ра-  
боте, нитрование произво-



## НИТРОВАНИЕ

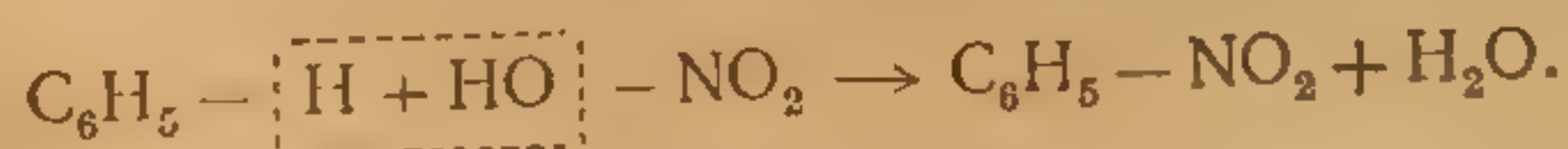
§ 1. Нитрование и нитросоединения. Нитрованием называется процесс введения в молекулу органического вещества одновалентной положительно заряженной нитрогруппы— $\text{NO}_2$ , являющейся остатком молекулы азотной кислоты после отнятия от нее гидроксила. В результате нитрования образуются органические нитросоединения (нитропродукты), в которых атом азота непосредственно соединен с углеродом.

Основное значение в технологии полупродуктов имеют нитросоединения ароматического ряда, как, например, нитробензол, пара-нитрохлорбензол, пара-нитротолуол:



Нитросоединения обычно получают для последующего восстановления нитрогруппы в аминогруппу ( $\text{NH}_2$ ). Очень редко нитрогруппа сохраняется в готовом лекарственном соединении, например, в синтомицине.

Нитросоединения образуются при действии азотной кислоты на ароматические соединения, причем реакцию нитрования можно представить как результат замены атома водорода при ариле (ароматическом радикале) нитрогруппой с выделением молекулы воды. Таким образом, получение нитробензола можно выразить следующей схемой действия азотной кислоты на бензол:



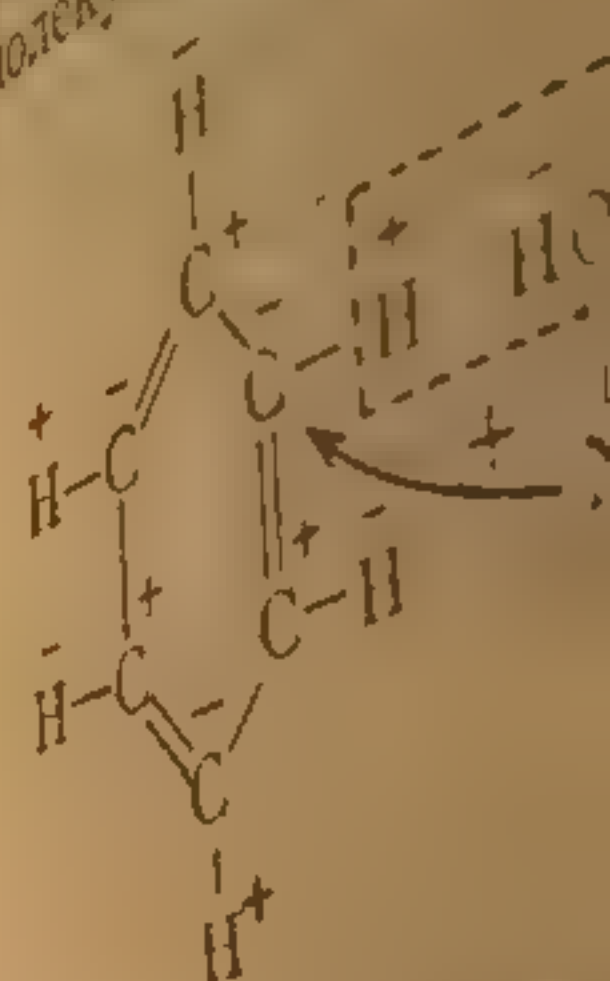
Благодаря непосредственной связи атома азота нитрогруппы с углеродным атомом ароматического ядра нитропродукты при обычных условиях представляют собой достаточно прочные соединения, но разлагаются (взрываются) при нагревании или под действием детонации.

В то же время нитрогруппа весьма реакционноспособна и обладает сильными окислительными свойствами (см. Окисление, § 4), в силу чего хлорирование, сульфирование и щелочное плавление при наличии нитрогруппы могут сопровождаться окислительными процессами. Поэтому при введении в ароматический радикал, наряду с другими заместителями нитрогруппы, нитрование производят обычно в последнюю очередь.



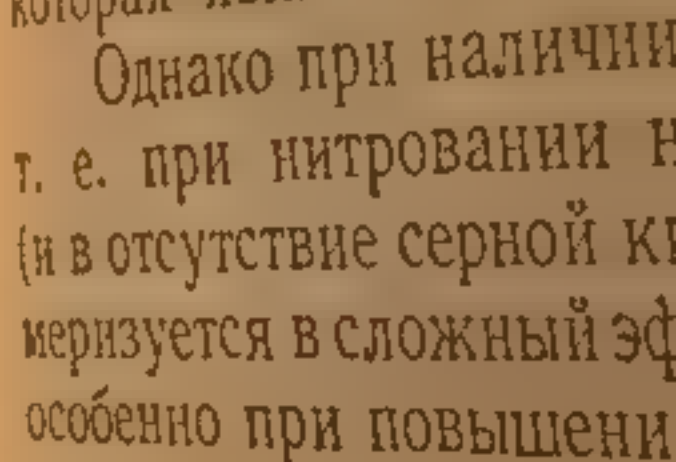
Водорода в окислительном состоянии, гидроксила и гидроксильной группы молекулы воды:

H



Как видно из формул второго рода и ориентирование.

Приведенный механизм, при котором атом азота присоединяется к углеродному атому, способствует созданию благоприятных условий, благоприятствующих образованию концентрированной азотной кислоты, которая является водородом.



Как видно, в результате замещения вступило в реакцию соединение, т. е. проведено бензола). Эта реакция сопряжена с получением в результате р

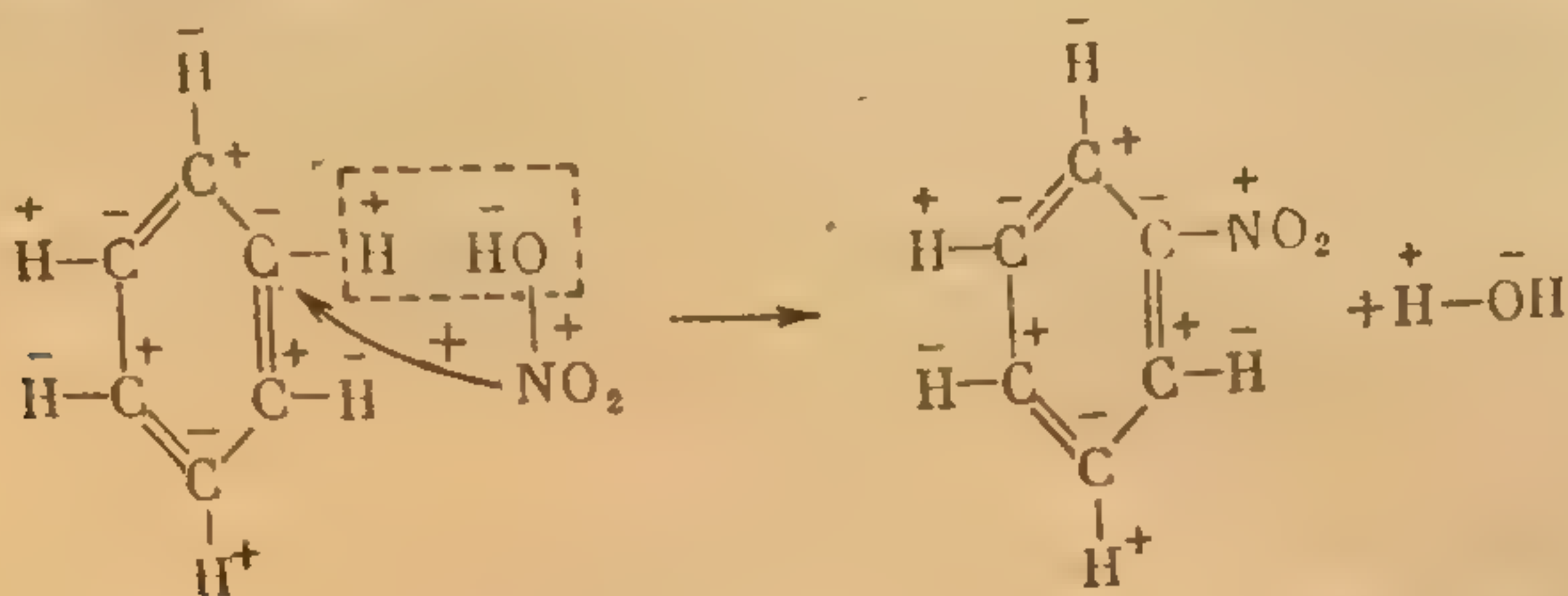
■ Азотистый ангидрид  
окись азота:

Окись азота ок

Как известно, в телем, что при дей



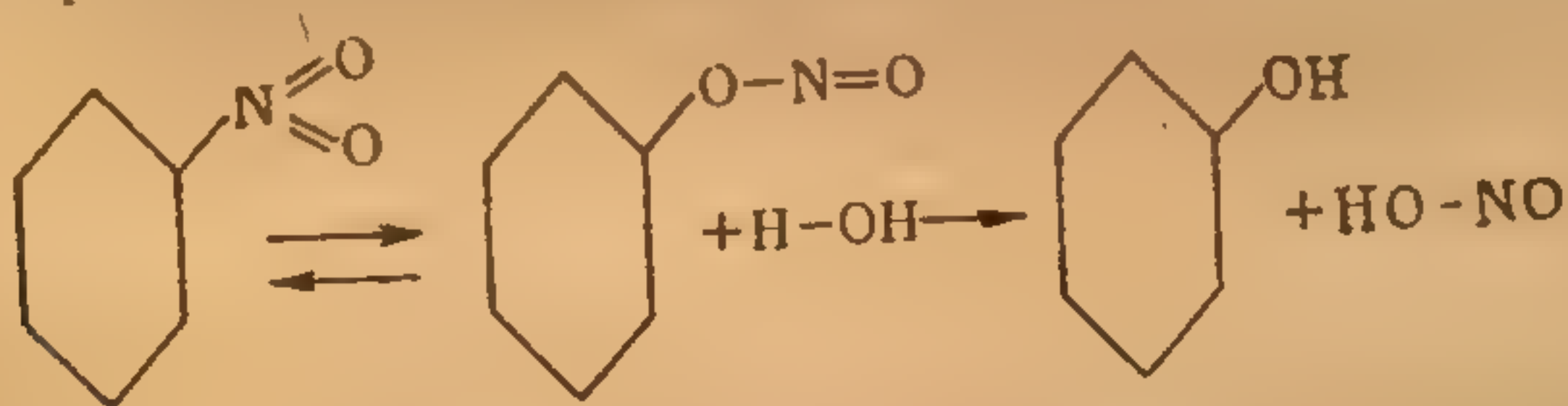
водорода в бензольном ядре положительно заряженным остатком азотной кислоты, гидроксил которой образует с этим атомом электронейтральную молекулу воды:



Как видно из формулы строения, нитрогруппа является заместителем второго рода и ориентирует следующий заместитель в мета-положение.

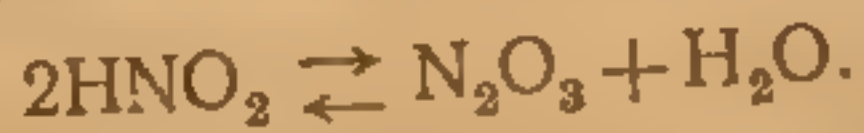
Приведенный механизм реакции соответствует нормальному течению процесса, при котором атом азота нитрогруппы непосредственно присоединяется к углеродному атому ароматического кольца. Течению этого процесса способствуют условия, благоприятствующие отщеплению воды, для чего к концентрированной азотной кислоте добавляют крепкую серную кислоту, которая является водоотнимающим средством.

Однако при наличии в реакционной массе излишнего количества воды, т. е. при нитровании недостаточно концентрированной азотной кислотой (и в отсутствие серной кислоты), нитросоединение в момент образования изомеризуется в сложный эфир азотистой кислоты, который гидролизуется водой, особенно при повышении температуры реакции:



Как видно, в результате такого омыления в ароматическое ядро в качестве заместителя вступает гидроксильная группа с образованием оксисоединения, т. е. происходит окисление исходного соединения (в данном примере бензола).

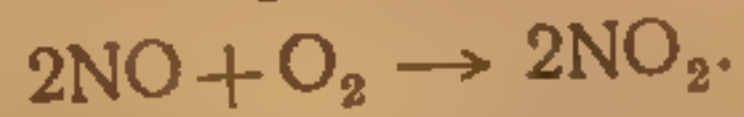
Эта реакция сопровождается выделением бурых окислов азота, образующихся в результате распада азотистой кислоты по реакции:



Азотистый ангидрид диссоциирует на двуокись азота (газ бурого цвета) и окись азота:



Окись азота окисляется кислородом воздуха в бурую двуокись азота:



Как известно, азотная кислота является настолько энергичным окислителем, что при действии ее на различные элементы (металлы и неметаллы)



образуются продукты их окисления; при этом, в зависимости от концентрации, азотная кислота превращается в двуокись, окись и даже закись азота. Оказывая на органические соединения окисляющее действие, более концентрированная азотная кислота переходит преимущественно в  $\text{NO}_2$ , менее крепкая — в  $\text{NO}$ , практически же обычно получается смесь этих окислов, являющаяся источником образования азотистой кислоты по приведенной выше обратной реакции.

В концентрированном виде или в смеси с крепкой серной кислотой азотная кислота при повышении температуры легко разлагается с выделением молекулярного кислорода и с образованием двуокиси азота, окрашивающей ее в желто-коричневый цвет:



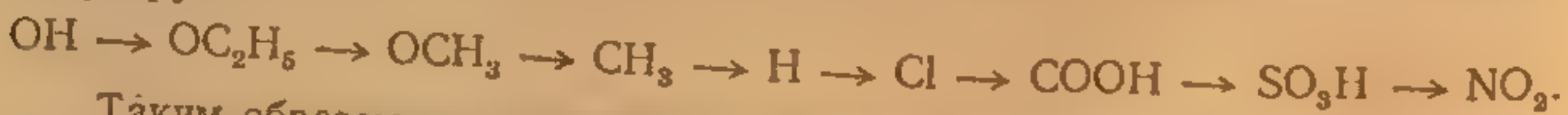
Поэтому при нитровании невозможно полностью избежать разложения азотной кислоты и образования окислов азота и азотистой кислоты, почему нитрованию соединений, содержащих аминогруппу, должна предшествовать защита последней замещением одного из атомов водорода аминогруппы каким-либо кислотным остатком (см. Сульфирование, § 4). Благодаря такой защите аминогруппа теряет свою реакционную способность, становится более стойкой к окислению и не диазотируется азотистой кислотой (см. Ацилирование, § 3).

**§ 4. Условия проведения процесса нитрования.** Нормальному течению процесса нитрования, как было указано, способствует низкая температура реакции и отсутствие воды в реакционной массе, т. е. применение концентрированной азотной кислоты или одновременное присутствие серной кислоты.

Для поддержания низкой температуры нитрование ведут при интенсивном охлаждении, так как теплота процесса нитрования очень велика и, например, для бензола составляет около 58 ккал на граммоль (с учетом теплового эффекта разбавления нитромассы реакционной водой).

Особенностью процесса нитрования является возможность почти полного использования взятой азотной кислоты. Поэтому избыток ее для проведения реакции составляет обычно не более 1—5% теоретически необходимого количества, но лишь в присутствии довольно большого количества крепкой серной кислоты (более подробно о преимуществах прибавления серной кислоты при процессах нитрования см. § 5).

Важным фактором ведения процесса (кроме температуры и концентрации азотной кислоты), влияющим на течение реакции нитрования, является наличие в ароматическом ядре тех или иных заместителей. Здесь наблюдается такое же явление, что и при сульфировании, т. е. наличие заместителя первого рода облегчает, а второго рода — затрудняет введение нитрогруппы в ароматическое ядро (см. Галогенирование, § 4). Однако при нитровании эта закономерность более четко выражена, и все заместители могут быть расположены в порядке постепенного возрастания затруднения введению нитрогруппы:



Таким образом, из производных бензола легче всего нитруется фенол и труднее всего — нитробензол.

Поэтому при производстве нитробензола (в отличие от производств хлорбензола и бензолсульфокислоты) используется почти все количество взятого бензола и не образуется значительного количества полинитропродуктов.



Если в ароматическом ядре есть функциональная группа, то при нитровании она становится на первом месте очереди нитрогруппы в ядре.

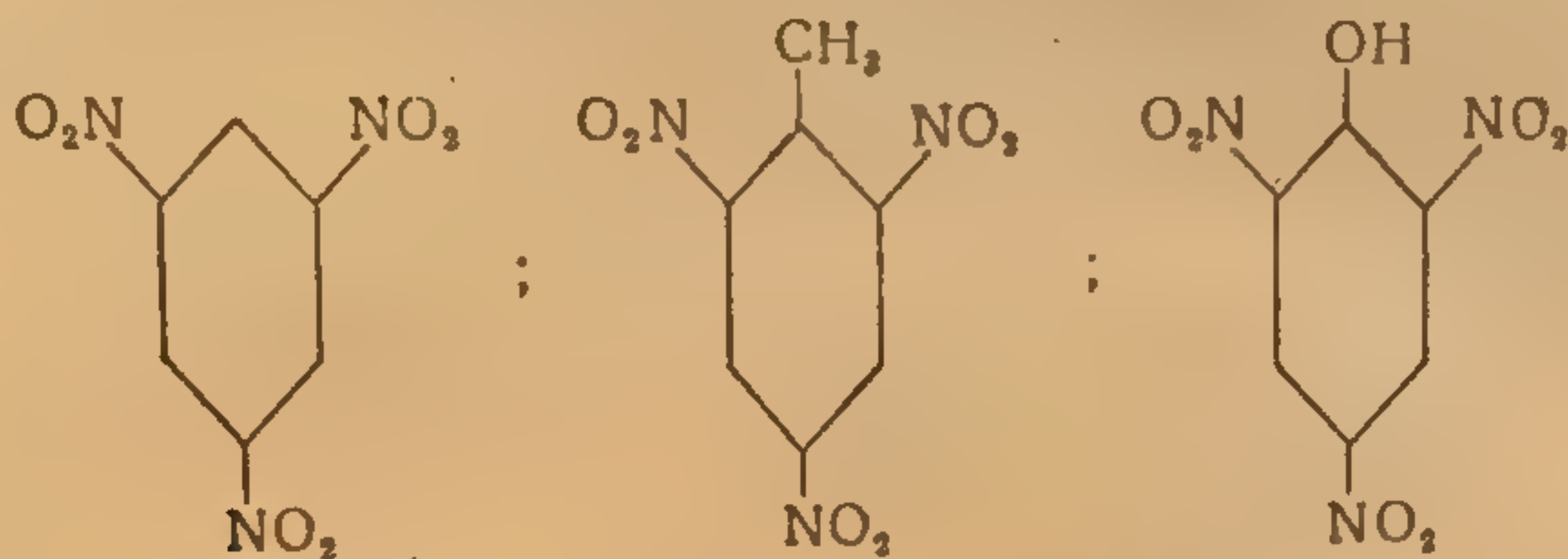


Эта реакция представляет собой реакцию нитрования, в которой происходит образование полинитропродуктов.

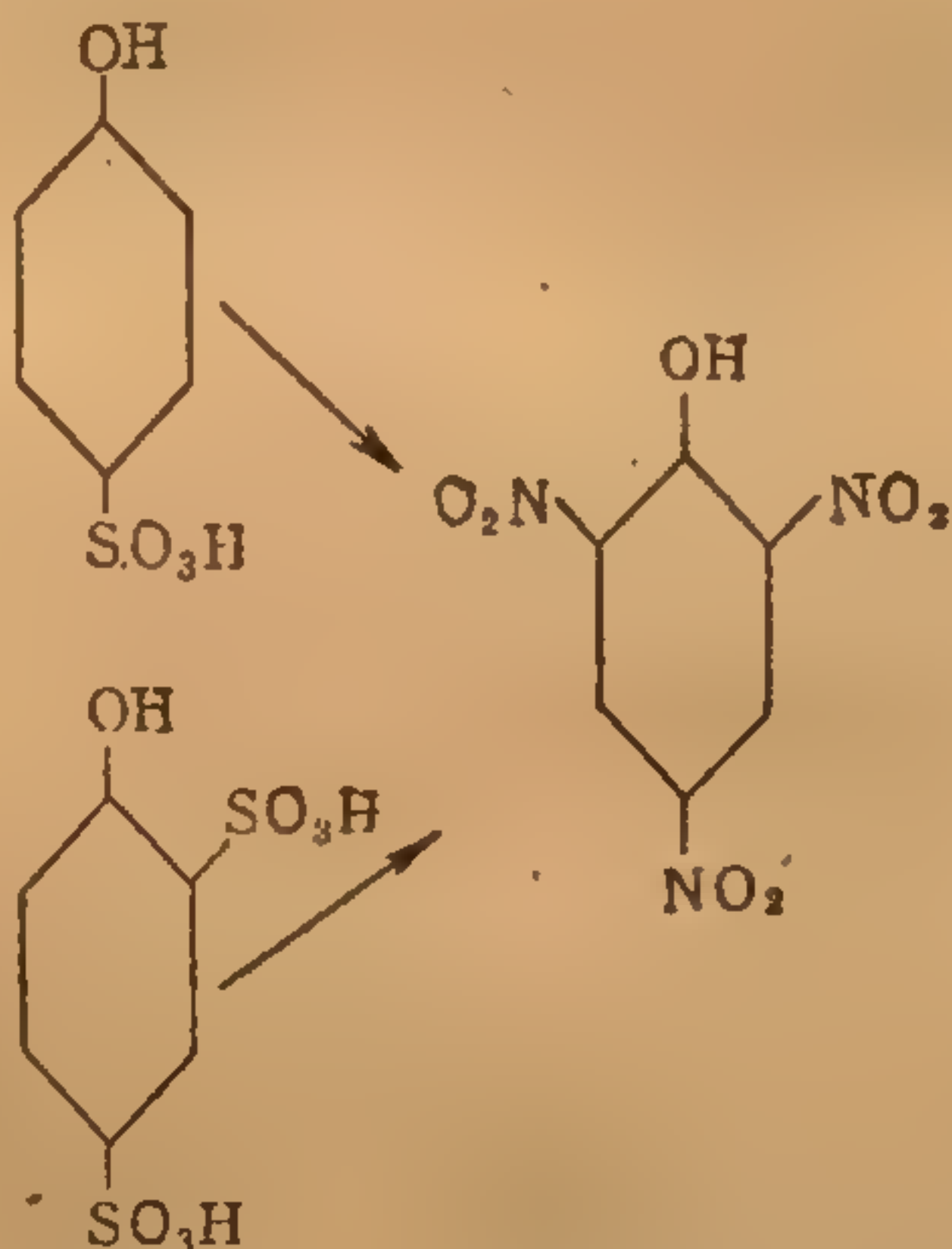


Для введения в ароматическое ядро двух или трех нитрогрупп требуются более жесткие условия нитрования как в отношении избытка взятой азотной кислоты и состава реакционной среды, так и в отношении более высокой температуры ведения процесса (см. § 5).

Ввести в ароматическое ядро более трех нитрогрупп невозможно (так же, как и при сульфировании невозможно ввести более трех сульфогрупп), причем они располагаются, согласно правилу вступления заместителей, в мета-положение симметрично относительно друг друга, как, например, в тринитробензоле, тринитротолуоле и тринитрофеноле (пикриновой кислоте):

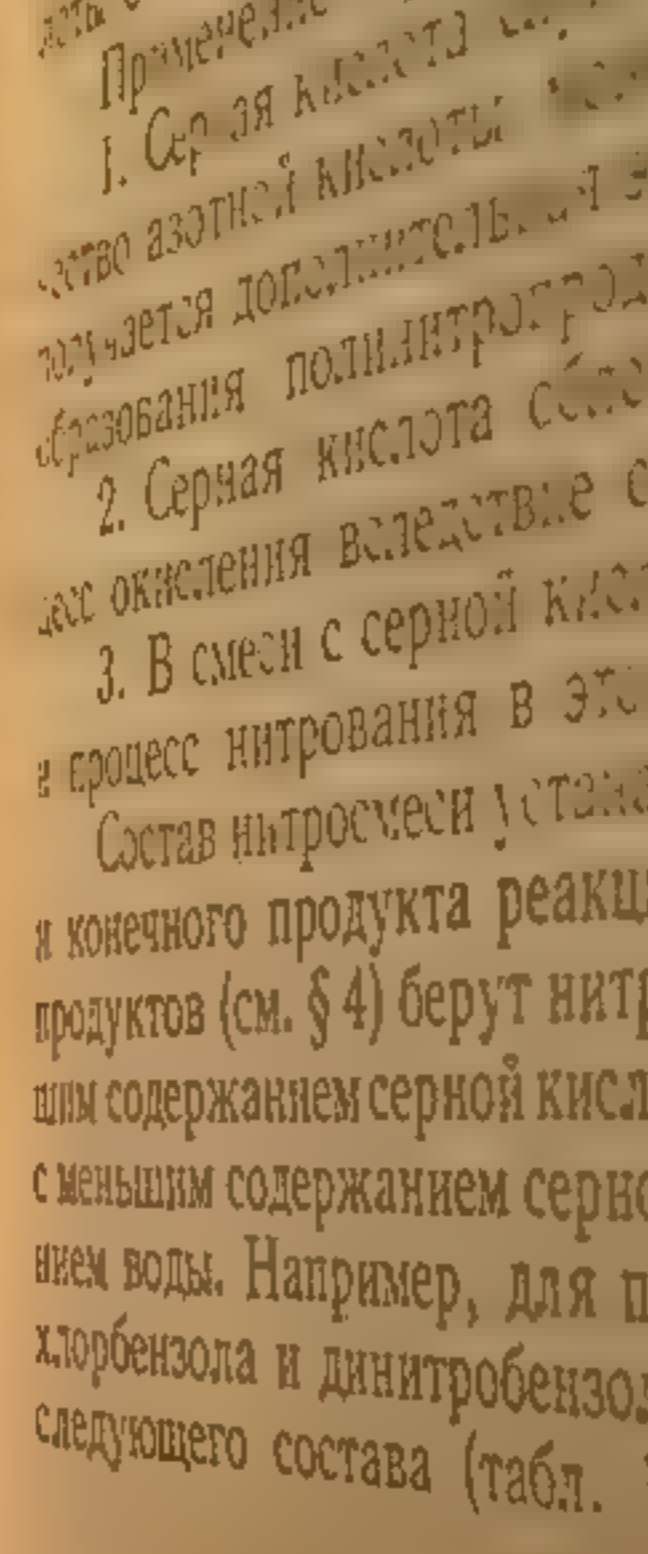


Если в ароматическом ядре одновременно находятся гидроксил и сульфогруппа, то при нитровании сульфогруппа легко замещается нитрогруппой, которая становится на ее место, помимо непосредственного вхождения очередной нитрогруппы в ядро:

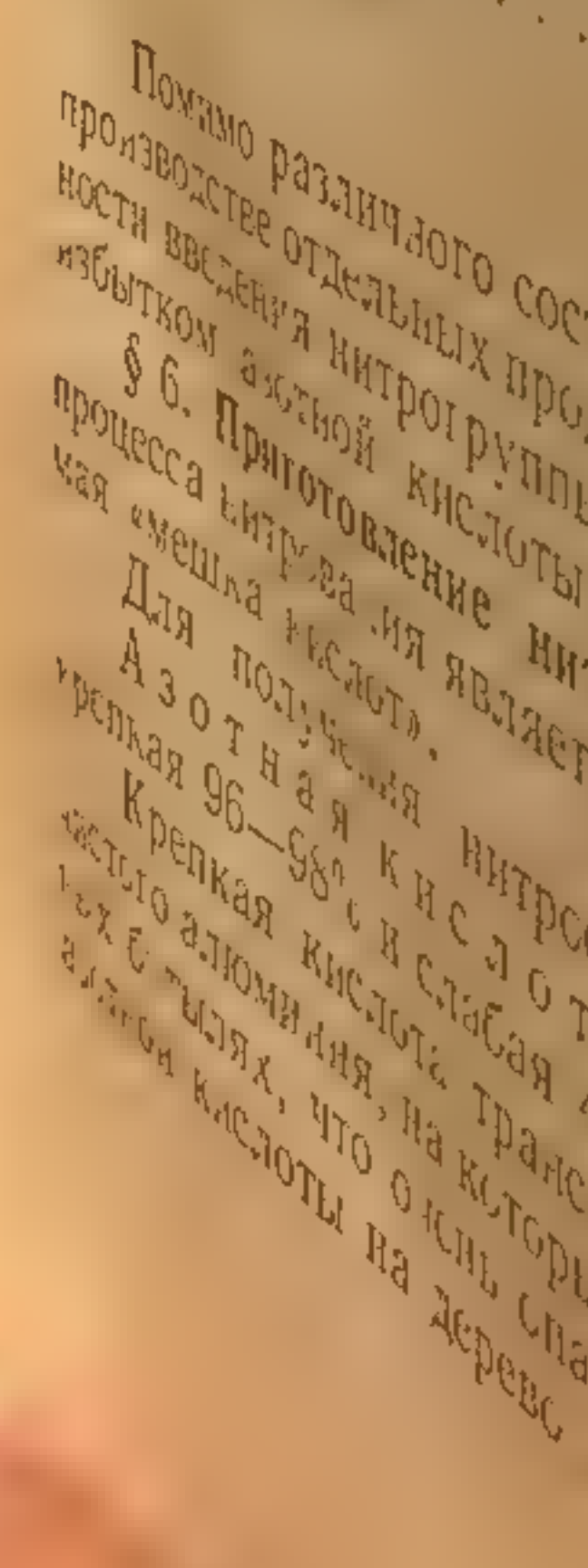


Эта реакция представляет собой более легкий способ получения пикриновой кислоты по сравнению с непосредственным нитрованием фенола, при котором происходит большое осмоление.



[illegible]

	Нитрофенол	.....
	Толуол	.....
	Бензол	.....
	Хлорбензол	.....
	Нитробензол	.....



§ 6. Приготовление нитрогруппы  
процесса нитрования является  
мая «мешала кислот».

...кислота, на которую  
...алюминия, что очень спа  
...кислоты на древе



соединений, как правило, сопровождается побочным окислительным процессом и, помимо сильного осмоления реакционной массы, может окончиться взрывом.

§ 5. Нитросмесь и значение серной кислоты при нитровании. Как уже было указано, нитрование редко ведут одной азотной кислотой, так как при разбавлении среды реакционной водой начинается реакция окисления, а применение избытка концентрированной азотной кислоты ведет к образованию полинитропродуктов и удорожает производство.

Обычно для нитрования применяют нитросмесь, т. е. смесь азотной кислоты с серной.

Применение серной кислоты имеет следующие преимущества.

1. Серная кислота служит реакционной средой, благодаря чему количество азотной кислоты может быть уменьшено до минимума. При этом получается дополнительная экономия азотной кислоты вследствие снижения образования полинитропродуктов.

2. Серная кислота облегчает процесс нитрования и уменьшает процесс окисления вследствие связывания выделяющейся реакционной воды.

3. В смеси с серной кислотой азотная кислота не действует на железо, и процесс нитрования в этом случае можно вести в стальных аппаратах.

Состав нитросмеси устанавливают в зависимости от характера исходного и конечного продукта реакции нитрования. Для более трудно нитруемых продуктов (см. § 4) берут нитросмесь с меньшим содержанием воды и большим содержанием серной кислоты; для легко нитруемых веществ—нитросмесь с меньшим содержанием серной кислоты и большим относительным содержанием воды. Например, для получения нитротолуола, нитробензола, нитрохлорбензола и динитробензола (из нитробензола) применяются нитросмеси следующего состава (табл. 1).

Таблица 1

Нитруемое вещество	Состав нитросмеси (в %)		
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O
Толуол . . . . .	58	24	18
Бензол . . . . .	58	30	12
Хлорбензол . . . . .	60	33	7
Нитробензол . . . . .	68	28	4

Помимо различного состава применяемой нитросмеси, нитрование при производстве отдельных продуктов ведется соответственно возрастанию трудности введения нитрогруппы при более высоких температурах и с большим избытком азотной кислоты против теоретически необходимого.

§ 6. Приготовление нитрующих смесей. Предварительной операцией процесса нитрования является приготовление нитросмеси, или так называемая «мешка кислот».

Для получения нитросмеси применяются следующие ингредиенты.

Азотная кислота, которая по стандарту бывает двух сортов: крепкая 96—98% и слабая 49—60%.

Крепкая кислота транспортируется в цистернах или контейнерах из чистого алюминия, на который она не действует; слабая кислота—в стеклянных бутылках, что очень опасно, так как в случае боя бутылки попадание азотной кислоты на дерево или солому легко вызывает их воспламенение.



**Меланж**, или концентрированная азотная кислота с добавлением серной кислоты. По стандарту меланж имеет следующий состав: 88%  $\text{HNO}_3$ , 9,5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и 2,5%  $\text{H}_2\text{O}$ .

Меланж очень удобен тем, что в силу большой концентрации в нем азотной кислоты позволяет готовить нитросмеси любого требуемого состава, а главным образом тем, что его можно транспортировать и хранить в стальной таре (цистернах, бочках и т. п.).

**Серная кислота** применяется в виде купоросного масла и моногидрата.

**Олеум**. Применяется как 20%, так и 65% и служит для уменьшения в приготавливаемой нитросмеси содержания воды, вносимой с азотной кислотой или купоросным маслом, а также для укрепления отработанной нитросмеси.

Купоросное масло, моногидрат и олеум транспортируются и хранятся в стальной таре.

Для приготовления нитросмеси требуемого состава и в необходимом количестве следует предварительно произвести соответствующий расчет. Исходными данными для расчета служит, помимо заданных состава и количества требуемой нитросмеси, состав имеющихся ингредиентов. В числе последних, как было указано, берут олеум, если надо укрепить смесь вследствие избытка воды в других исходных компонентах.

Расчет производится по формулам, которые легко составить по известным арифметическим правилам решения задач на смешение.

Правильность состава нитросмеси, приготовленной на основании расчета, должна быть проверена анализом до проведения нитрования.

Операция смешения азотной кислоты с серной и особенно с олеумом должна производиться с большой осторожностью, так как при этом выделяется значительное количество тепла.

Нитросмесь приготавливают при перемешивании и интенсивном охлаждении с тем, чтобы температура не превысила 30—40°. В противном случае азотная кислота начинает разлагаться с выделением окислов азота, вредно действующих на здоровье работающих и разъедающих аппаратуру. Кроме того, это приводит к потере азотной кислоты, что удорожает производство.

Повышение температуры вызывает коррозию аппаратуры нитросмесью, а при 80—90° может произойти взрыв вследствие бурного разложения азотной кислоты под влиянием водоотнимающего действия серной кислоты (уравнение разложения азотной кислоты см. § 3).

**§ 7. Производство нитробензола.** Наибольшее значение среди нитропродуктов имеет нитробензол. Для его производства предварительно приготавливают требуемую нитросмесь из азотной кислоты или меланжа с рассчитанным количеством купоросного масла моногидрата или олеума в специальном стальном или чугунном смесителе, снабженном мешалкой и рубашкой для охлаждения водой.

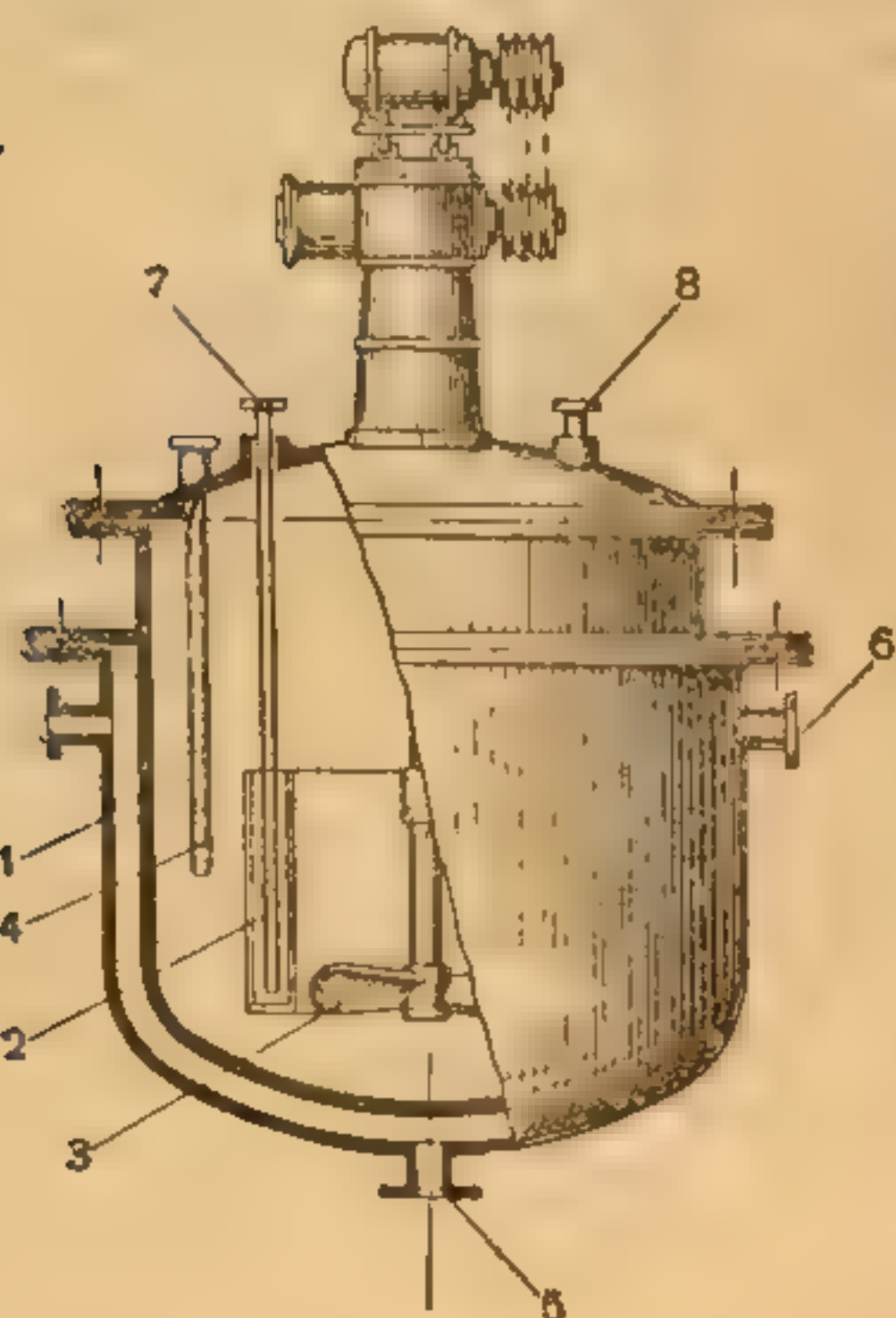


Рис. 21. Нитратор.

1—водяная рубашка; 2—внутренний двустенный цилиндр для воды; 3—пропеллерная мешалка; 4—гильза для термометра; 5—штуцер для ввода воды в рубашку; 6—штуцер для вывода воды из рубашки; 7—штуцер для ввода воды в цилиндр; 8—штуцер для вывода воды из цилиндра.

Состав нитросмеси  
бензол и азотная кислота  
нитросмесь. После этого  
Во время загрузки  
массы должна быть  
живую реакцию  
после этого реакцию  
а отсюда спускают в де  
отработанной кислоты

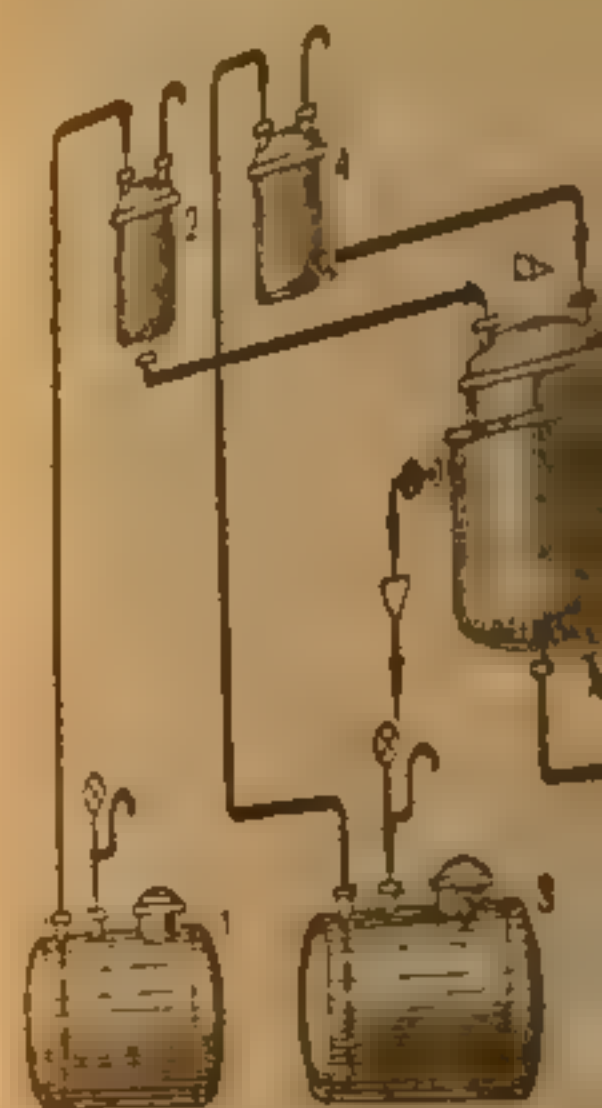


Рис. 22. Установка для азотной кислоты и олеума. 1—монтаж для азотной кислоты и олеума; 2—мерник для нитросмеси; 3—мерник для бензола; 4—мерник для азотной кислоты; 5—отделитель-нейтрализатор.

передают в нейтрализатор  
водой. При промывке  
температура кипения  
Полученный техн  
продуктом, содержит  
траванного бензола и  
а также небольшое ко  
динитробензола.

§ 8. Производство  
кислоты—исходного  
ственных препаратов.



Состав нитросмеси контролируют анализом. Нитрование ведут в стальных или чугунных аппаратах (рис. 21), в которые предварительно загружают бензол и затем, тщательно размешивая и охлаждая, постепенно приливают нитросмесь. Схема производства нитробензола представлена на рис. 22.

Во время загрузки нитросмеси в нитратор температура реакционной массы должна лежать в пределах 40—50°, затем ее повышают до 60° и выдерживают реакционную массу при этой температуре в течение одного часа; после этого реакционную массу перекачивают сжатым воздухом в сборник, а оттуда спускают в делительную воронку. После отстаивания нижний слой отработанной кислоты отделяют, а верхний кислый нитробензольный слой

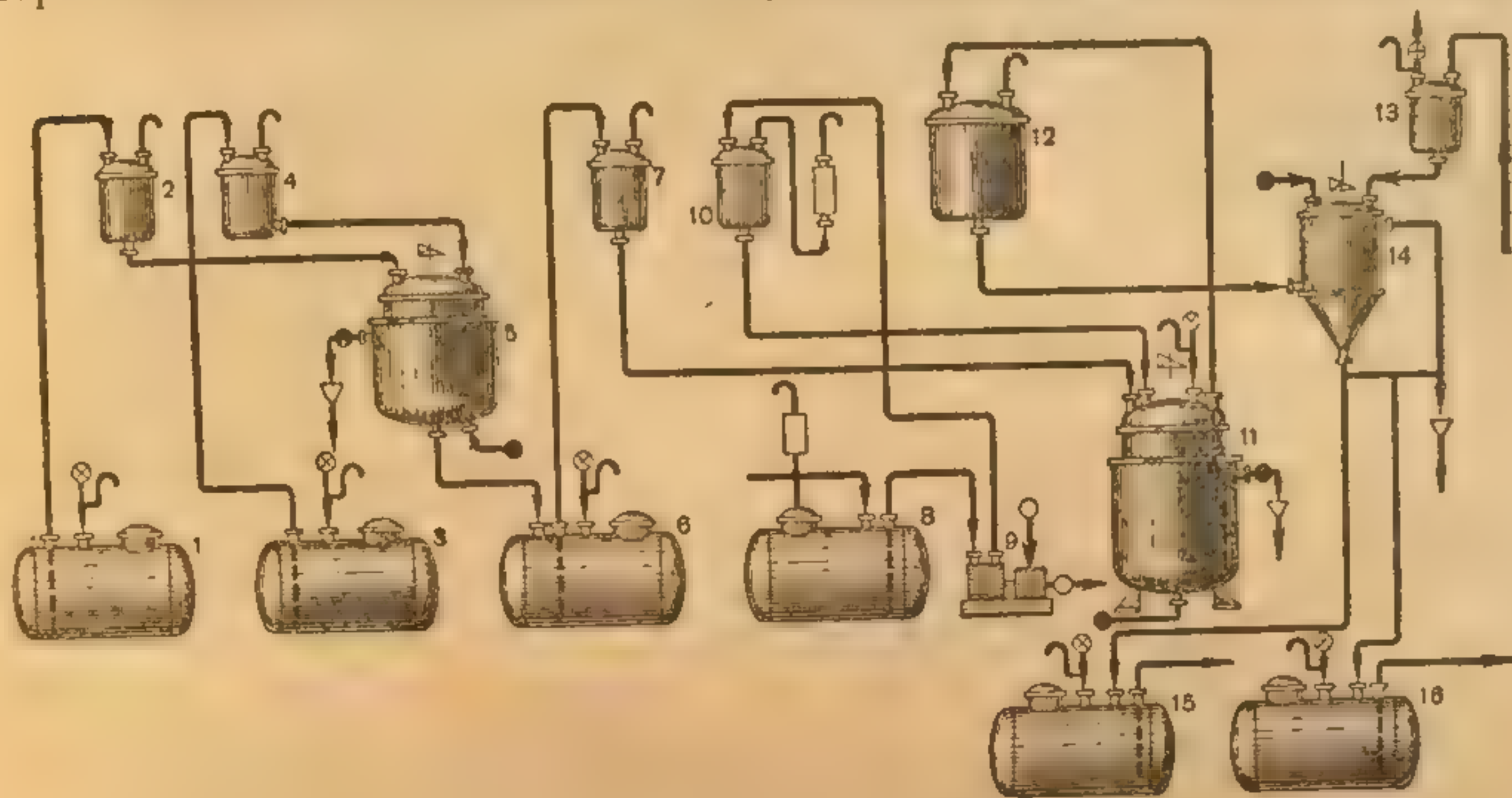


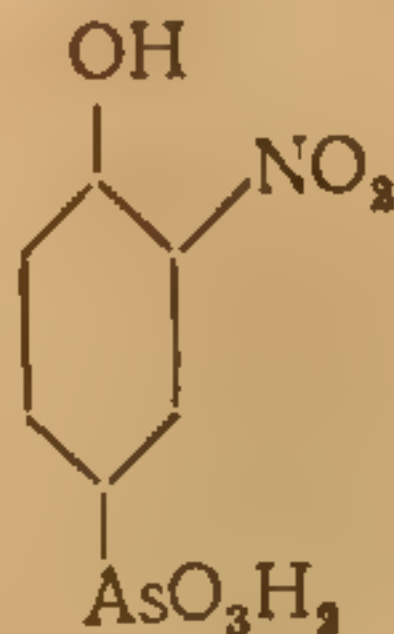
Рис. 22. Схема производства нитробензола.

1—монтажу для азотной кислоты или меланжа; 2—мерник для азотной кислоты; 3—монтажу для серной кислоты или олеума; 4—мерник для серной кислоты; 5—смеситель; 6—монтажу для нитросмеси; 7—мерник для нитросмеси; 8—цистерна для бензола; 9—паровой насос; 10—мерник для бензола; 11—нитратор; 12—сборник для нитромассы; 13—мерник для щелочи; 14—отделитель-нейтрализатор; 15—сборник отработанной кислоты; 16—сборник нитробензола.

передают в нейтрализатор, где нейтрализуют раствором щелочи и промывают водой. При промывке водой нитробензол (температура плавления +6°, температура кипения 211°, удельный вес 1,2) находится в нижнем слое.

Полученный технический нитробензол, являющийся готовым товарным продуктом, содержит в качестве примесей небольшое количество непронитрованного бензола и других углеводородов, содержавшихся в последнем, а также небольшое количество полинитропродуктов, главным образом метадинитробензола.

§ 8. Производство нитрооксифениларсоновой кислоты. Примером нитрования твердого вещества является получение 3-нитро-4-оксифениларсоновой кислоты—исходного полупродукта для синтеза ряда мышьяковых лекарственных препаратов.





Первая стадия этого производства—приготовление нитросмеси: к азотной кислоте, залитой в смеситель из нержавеющей стали, осторожно приливают, тщательно размешивая и охлаждая смесь, купоросное масло.

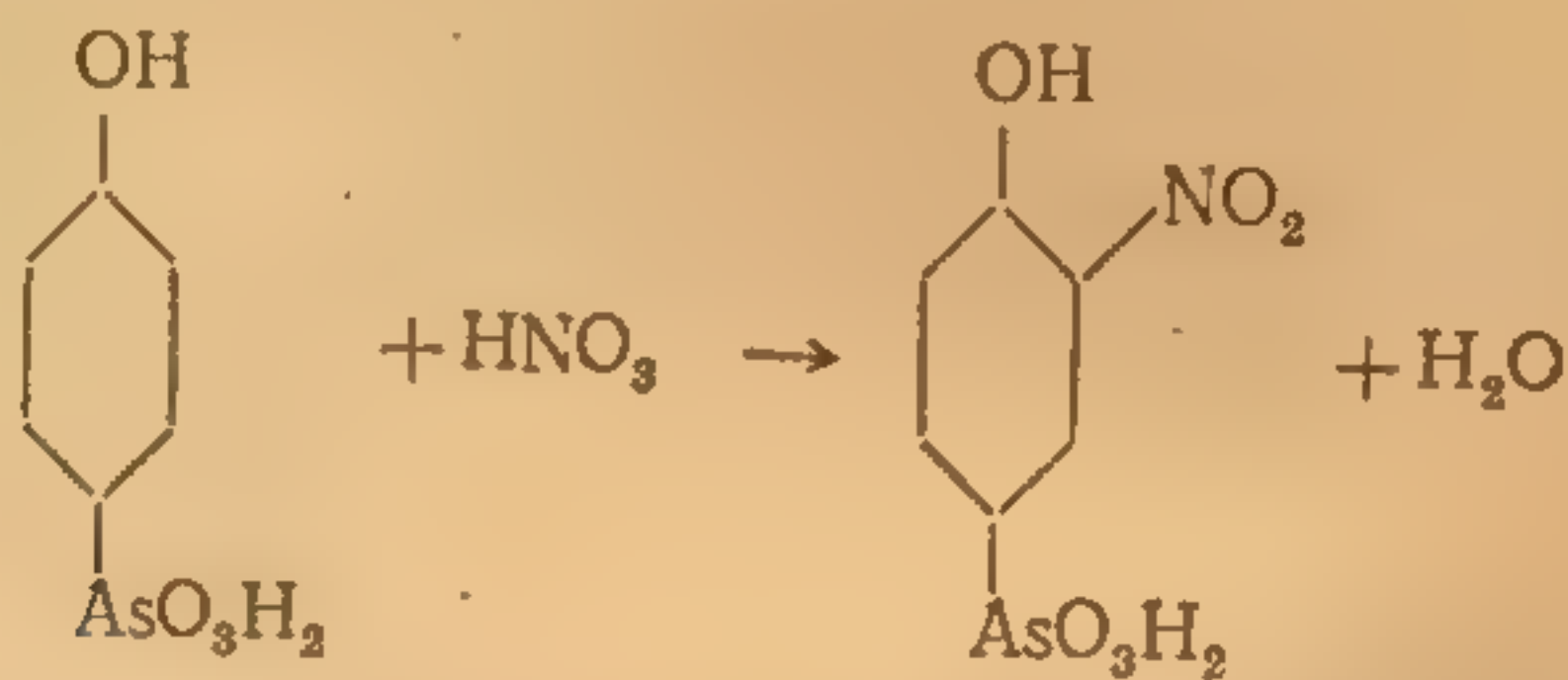
Приготовленную нитросмесь, которая должна содержать 43—44%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 22—23%  $\text{HNO}_3$  и 35—33%  $\text{H}_2\text{O}$ , охлаждают до 20°.

Одновременно с этим в нитраторе готовят раствор сухой кристаллической пара-оксифениларсоновой кислоты  $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{AsO}_3\text{H}_2$  в купоросном масле.

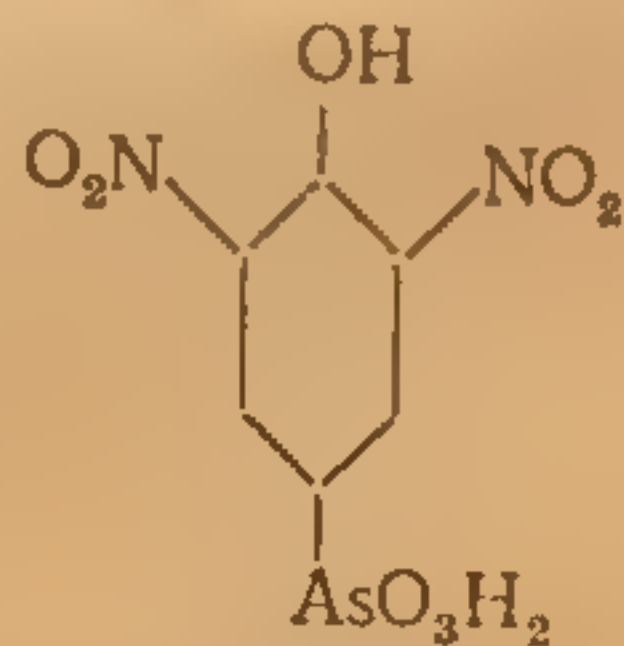
Температуру полученного раствора, достигающую 35°, снижают до 15° охлаждением рассолом (через рубашку нитратора).

Затем проводят нитрование постепенным приливанием охлажденной нитросмеси к охлажденному сернокислотному раствору оксифениларсоновой кислоты с тем, чтобы температура реакционной массы не превышала 20°. Нитросмесь прибавляют в количестве, обеспечивающем 10% избыток азотной кислоты против теоретического расчета, и при охлаждении реакционной массы в пределах 16—20°.

При соблюдении указанных условий реакция нитрования протекает по уравнению:



При более высокой температуре образуется примесь динитропродукта:



Легко заметить, что при вступлении нитрогруппы в орто-положение к гидроксилу (отрицательно заряженный заместитель первого рода) и в мета-положение к арсоногруппе (положительно заряженный заместитель второго рода) оба имеющихся заместителя ориентируют вновь вступающий заместитель согласованно, благодаря чему нитрование идет без образования изомерных примесей.

По окончании процесса нитромассу передавливают в воду (или водный маточник от перекристаллизации), залитую в кристаллизатор из нержавеющей стали. При охлаждении нитрооксифениларсоновая кислота, плохо растворимая в холодной воде, выпадает в кристаллическом виде.

Осадок технической нитрооксифениларсоновой кислоты отфильтровывают, промывают водой для удаления минеральных кислот и направляют на перекристаллизацию.



При производстве нитропродуктов и работе с ними необходимо тщательно соблюдать соответствующие правила техники безопасности. Несоблюдение этих правил может легко повести к тяжелому отравлению работающих.

Как при смешивании кислот, так и при процессе нитрования всегда возможно выделение очень ядовитых окислов азота. Поэтому смесители и нитраторы должны быть герметизированы, а люки их снабжены местными отсосами.

Пары и пыль нитросоединений также чрезвычайно ядовиты и проникают в организм не только при вдыхании, но и вследствие всасывания через кожу. Очень многие нитросоединения, попадая на кожу, вызывают, кроме того, тяжелую форму экземы.

Поэтому работающие с нитросоединениями должны следить, чтобы нитропродукты не попадали на руки и другие части тела, а также на спецодежду, которая всегда должна быть чистой и в полной исправности. Из тех же соображений необходимо, чтобы рабочее место, а также поверхность аппаратов не были загрязнены нитропродуктами.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется нитрованием.
2. С какой целью производится нитрование.
3. Кем открыта реакция восстановления нитрогруппы в аминогруппу.
4. Как получают нитросоединения и какова их реакционная способность.
5. В чем отличие нитросоединений от сложных эфиров азотной кислоты.
6. Каково строение нитросоединений и каковы их свойства.
7. В чем состоит механизм реакции нитрования и окислительного действия азотной кислоты.
8. Каковы условия проведения процесса нитрования.
9. Каково влияние имеющихся заместителей на процесс нитрования.
10. Каково строение полинитропродуктов.
11. Как влияет подвижность сульфогруппы на процесс нитрования окисульфокислот.
12. Какова роль серной кислоты в нитросмеси.
13. Как меняется состав нитросмеси для нитрования различных исходных соединений.
14. Какие ингредиенты применяются для приготовления нитросмеси и в чем они транспортируются.
15. Как производится смешивание азотной и серной кислот.
16. Опишите производство нитробензола.
17. Опишите производство нитрооксифениларсоновой кислоты.
18. Каковы мероприятия по технике безопасности при работе с нитросоединениями.



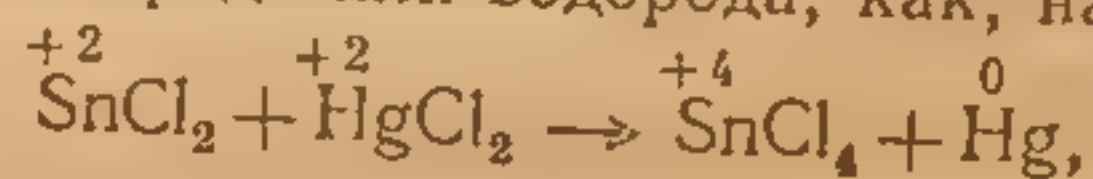
## ГЛАВА V ОКИСЛЕНИЕ

§ 1. Понятие об окислительно-восстановительных процессах. Окислением в буквальном смысле называется введение кислорода в исходную молекулу вещества или уменьшение количества содержащегося в ней водорода.

Восстановление как процесс, обратный окислению, в том же смысле означает либо введение водорода, либо отнятие кислорода.

Обычно окислительные и восстановительные процессы связаны именно с таким обогащением или обеднением молекулы реагирующего вещества кислородом или водородом, но сущность их, как известно, состоит в перемещении электронов от окисляемого атома молекулы одного вещества (потеря им электронов и, следовательно, возрастание его положительного заряда или уменьшение отрицательного) к восстанавливаемому атому молекулы другого вещества (приобретение им электронов и, следовательно, уменьшение его положительного заряда или увеличение отрицательного).

Поэтому окислительные и восстановительные процессы могут протекать и вовсе без участия кислорода или водорода, как, например, при реакции:

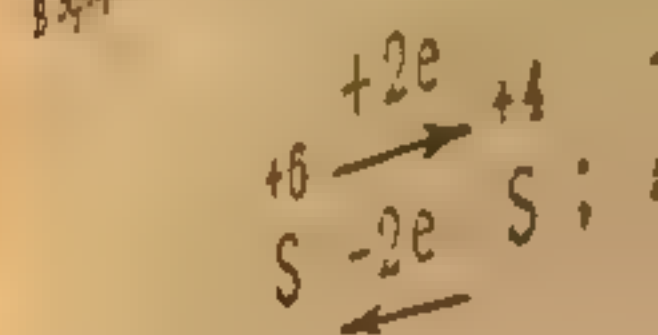


но не могут возникать изолированно один от другого и всегда взаимно связаны в единый окислительно-восстановительный процесс; в этом процессе количество электронов, теряемых окисляющимся атомом, равно количеству электронов, приобретаемых восстанавливающимся, и алгебраическая сумма зарядов реагирующих атомов до и после процесса остается постоянной при сохранении электронейтральности молекул.

Несмотря на указанную взаимосвязь окислительно-восстановительных процессов, они обычно называются просто либо окислением, либо восстановлением, в зависимости от того, происходит окисление или восстановление исходного вещества. Реагент, оказывающий на вещество соответствующее воздействие, называется окислителем или восстановителем. Так, например, при окислении толуола в бензальдегид двуокисью марганца последняя называется окислителем. Процесс получения анилина из нитробензола при действии железа носит название восстановления, а железо—восстановителя.

Однако окислительно-восстановительные процессы могут протекать и без участия каких-либо окислителей или восстановителей и без изменения элементарного состава молекулы вещества.

В этом случае окислительно-восстановительный процесс сопровождается перемещением электронов от одного атома к другому (с соответствующим изменением их зарядов) в пределах той же самой молекулы.



может происходить, например, в случае окисления азота в азотной кислоте.

В отличие от ранее рассмотренных процессов окисления и восстановления, при которых происходит изменение валентности атомов, при окислении и восстановлении атомов, входящих в состав молекулы, происходит перемещение электронов от одного атома к другому, что приводит к изменению их зарядов, но не валентности.

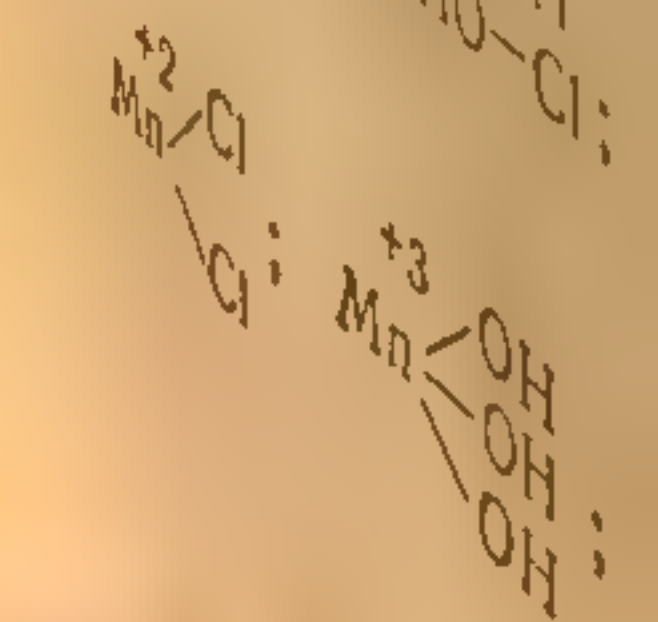
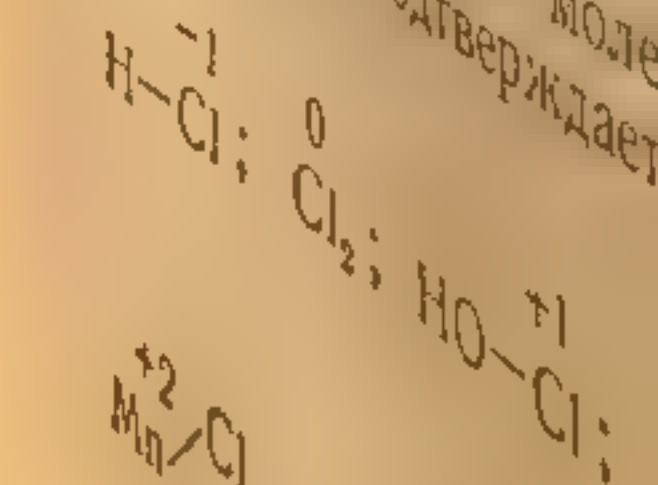
### § 2. Составление уравнений окислительно-восстановительных процессов

При составлении уравнений окислительно-восстановительных процессов необходимо учитывать закон сохранения массы и закон сохранения заряда. В уравнении окислительно-восстановительного процесса сумма зарядов всех атомов должна быть равна нулю.

С другой стороны, атом в исходном веществе, принимающий электрон, должен отдавать ему один электрон, что приводит к изменению его заряда на единицу.

При этом не существует никакой связи между атомом, отдающим электрон, и атомом, принимающим электрон. Для огромного большинства молекул заряд перемещается непосредственно от одного атома к другому.

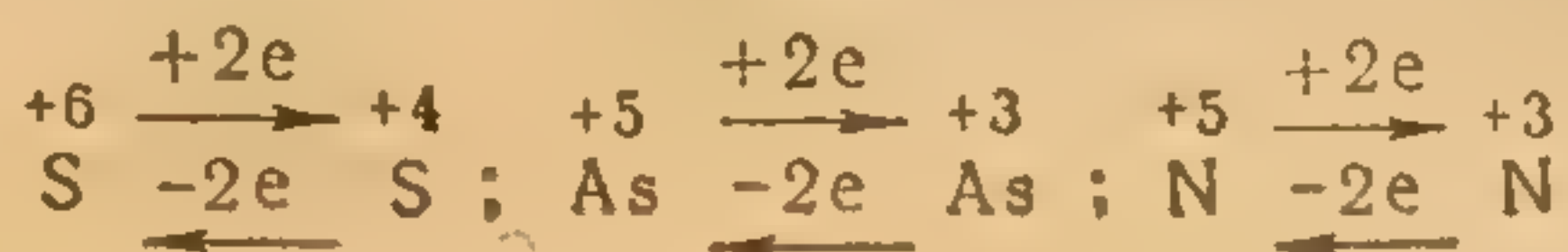
Сказанное подтверждается следующими примерами:





С такими процессами мы уже встречались при изомеризации бензолсульфокислоты в фениловый эфир сернистой кислоты и фениларсоновой— в фениловый эфир мышьяковистой кислоты (см. Сульфирование, § 2 и § 9) или при изомеризации нитробензола в фениловый эфир азотистой кислоты (см. Нитрование, § 2).

При этих процессах изомеризации, которые имеют обратимый характер, атом серы (или соответственно мышьяка или азота) восстанавливается или окисляется лишь за счет изменения строения молекулы, т. е. изменения порядка взаимной связи имевшихся в молекуле атомов. При этом приобретение или потеря электронов этим атомом изомеризующейся части молекулы (серы в сульфогруппе или в эфирной группе, мышьяка в арсоногруппе или в эфирной группе и азота в нитрогруппе или в эфирной группе)



может происходить, например, за счет соседнего, непосредственно присоединенного к изомеризирующейся группе, атома углерода (см. § 2).

В отличие от ранее рассмотренных методов галогенирования, нитрования и сульфирования, при которых в исходное вещество вводился новый заместитель, при окислении, как и при гидроксिलировании, подвергается изменению уже имеющаяся часть молекулы, причем методы окисления весьма разнообразны и имеют больше частных особенностей по сравнению с методами введения новых заместителей.

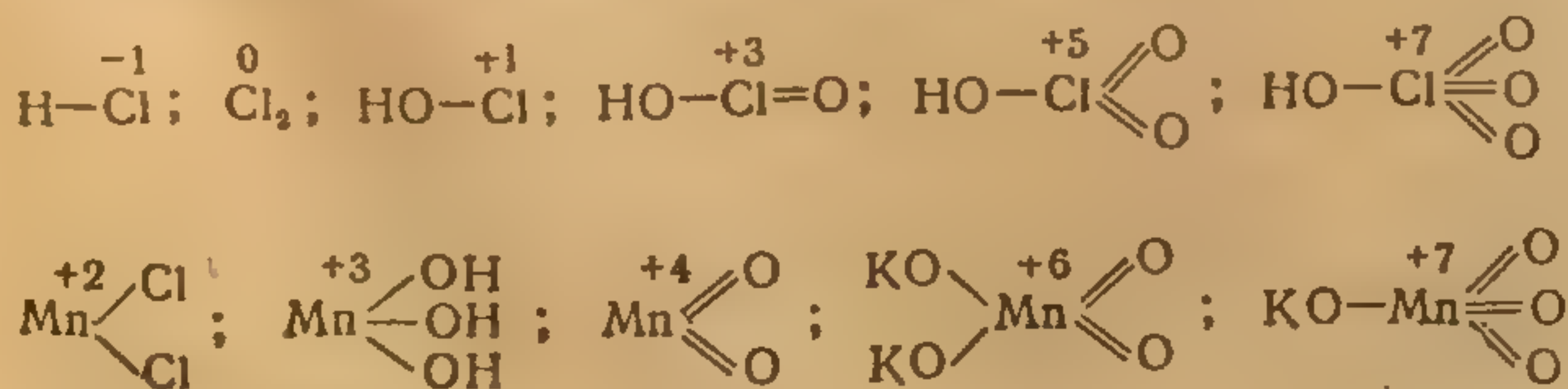
§ 2. Составление уравнений окислительных реакций. Как известно из курса общей химии, составление стехиометрических уравнений окислительно-восстановительных реакций невозможно без учета зарядов реагирующих атомов и количества перемещающихся электронов. При этом количественная сторона понятий «окисление» и «восстановление» определяется тем, что атом кислорода, присоединяясь к тому или иному атому молекулы исходного вещества, принимает от него два электрона, вследствие чего этот атом приобретает двойной положительный заряд (+2).

С другой стороны, атом водорода, присоединяясь к какому-либо атому, отдает ему один электрон, чем сообщает этому атому один отрицательный заряд ( $-1$ ).

При этом не существенно, вполне ли переходят электроны с одного атома на другой (ионная связь), или же они только более или менее оттягиваются (полярная связь).

Для огромного большинства неорганических соединений такой подсчет заряда непосредственно выявляет и валентность атома и обеспечивает электронейтральность всей молекулы.

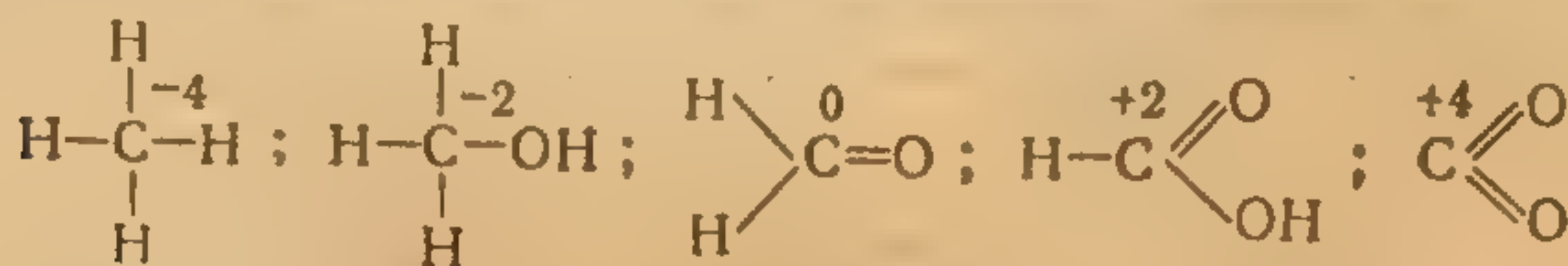
Сказанное подтверждается следующими формулами:



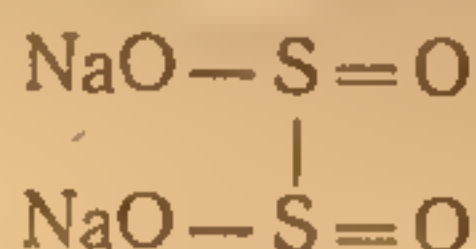


Из приведенных примеров видно, что окисление или восстановление атома влечет за собой изменение не только его заряда, но и валентности, которая меняется вместе с зарядом и равна его абсолютной величине.

В органических соединениях такого соответствия между зарядом углеродного атома и его валентностью, при условии электронейтральности молекулы, обычно не наблюдается. Это видно, например, из сопоставления между валентностью (постоянно равной четырем) и зарядом углеродного атома в следующем ряду простейших органических соединений, расположенных в порядке возрастания степени окисления углерода:



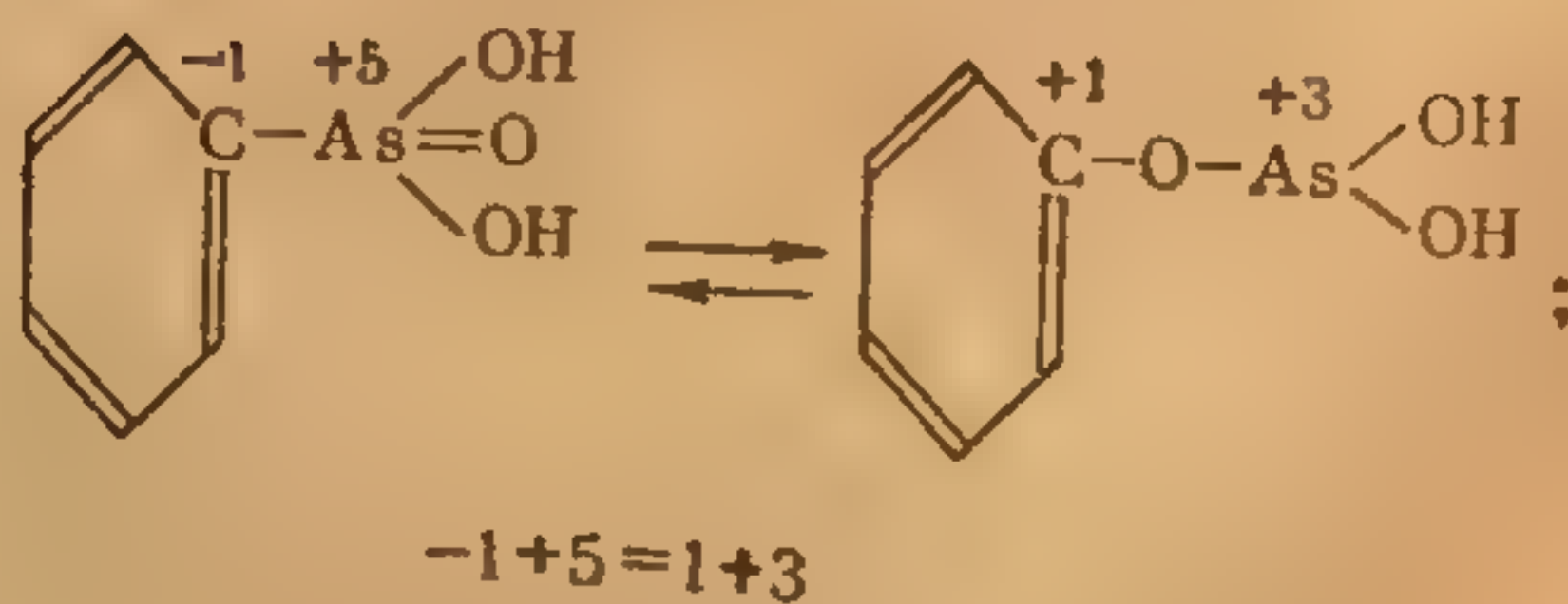
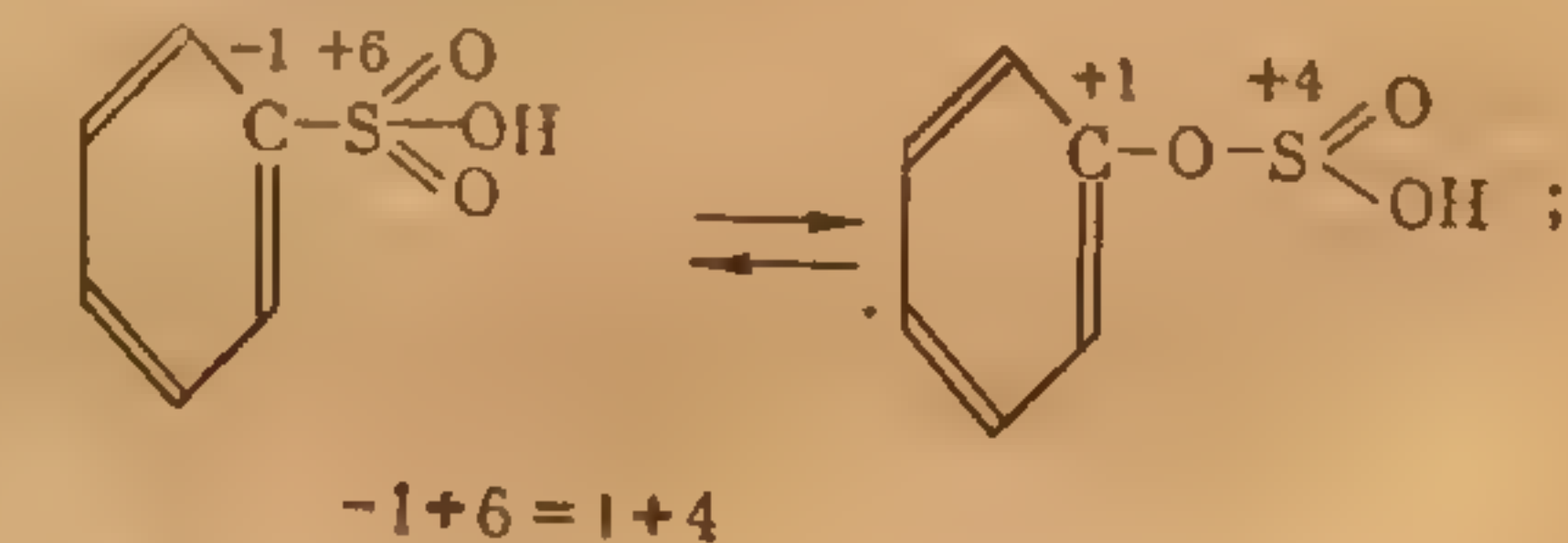
Несоответствие между зарядом и валентностью еще больше усугубляется для соединений, содержащих несколько углеродных атомов, вследствие того, что заряд каждого из них и его изменение отражается на всех последовательно соединенных атомах углеродной цепи или цикла. Такое же несоответствие между зарядом и валентностью, хотя и редко, но встречается и в неорганических соединениях, например, в гидросульфите, имеющем строение:



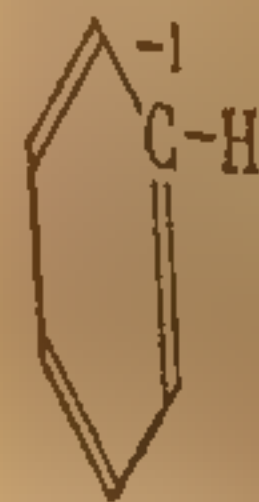
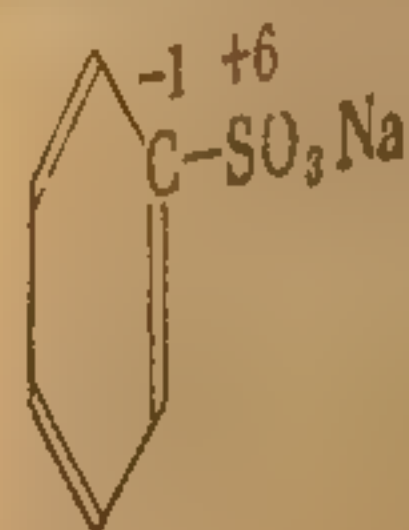
Здесь оба атома серы четырехвалентны, но заряд каждого из них равен +3 (см. Восстановление, § 2).

Поэтому при составлении уравнений окислительно-восстановительных реакций с участием органических соединений необходимо, сохраняя соответствие между зарядом и валентностью реагирующих атомов, принимать для углеродного атома, непосредственно связанного с реагирующим, заряд, обеспечивающий электронейтральность этой части молекулы.

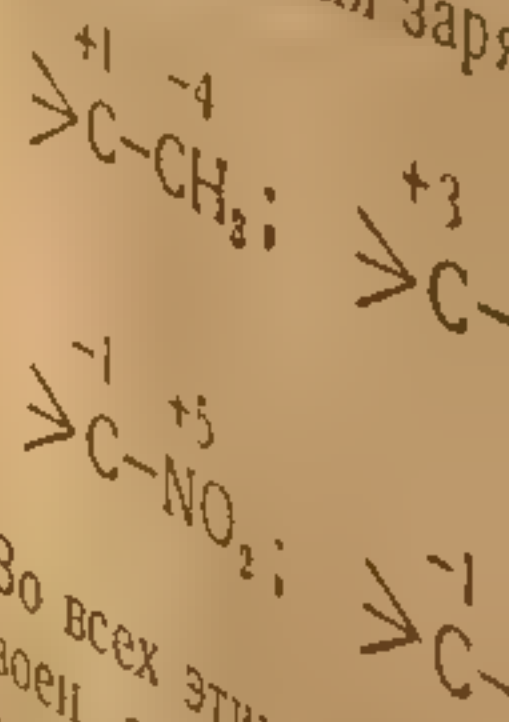
Пользуясь этим правилом, получаем, например, следующее распределение зарядов при окислительно-восстановительной изомеризации бензолсульфокислоты, бензоларсоновой кислоты и нитробензола (см. Сульфирование, § 2 и § 9 и Нитрование, § 2):



В этих формулах все суммы зарядов атомов, входящих в состав молекулы, равны между собой. По этому же правилу можно определить степень окисления атома в соединении. По этому же правилу можно определить, является ли соединение окислителем, восстановителем, или средним соединением. См. Нитрование, § 3.

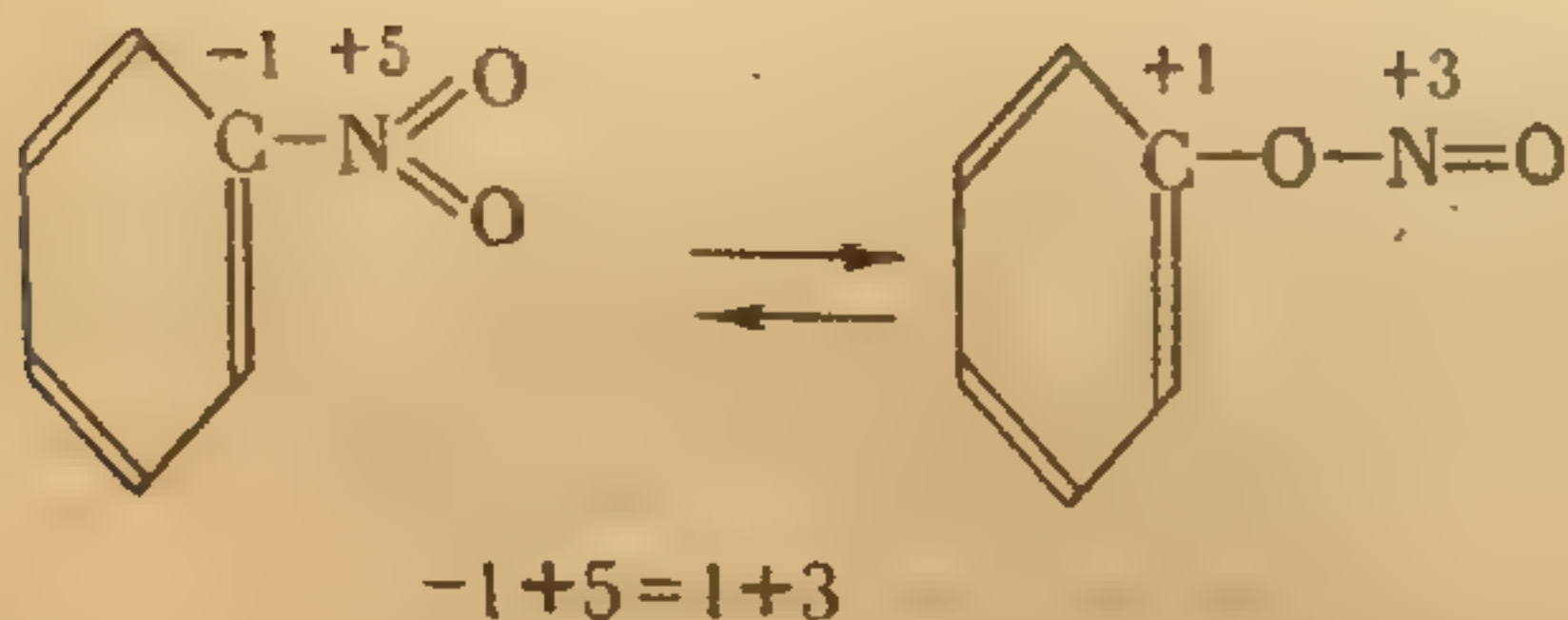


В приведенных уравнениях суммы зарядов атомов, входящих в состав молекулы, равны между собой. В дальнейшем нам встретятся соединения, в которых сумма зарядов атомов, входящих в состав молекулы, не равна нулю. Это происходит в окислительно-восстановительных реакциях, в которых участвуют соединения, имеющие заряд.



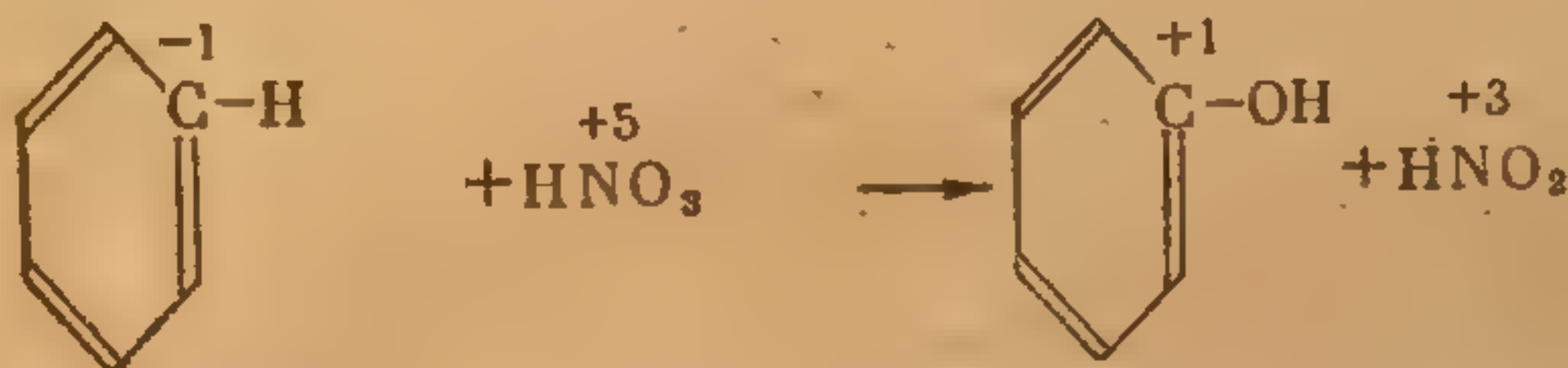
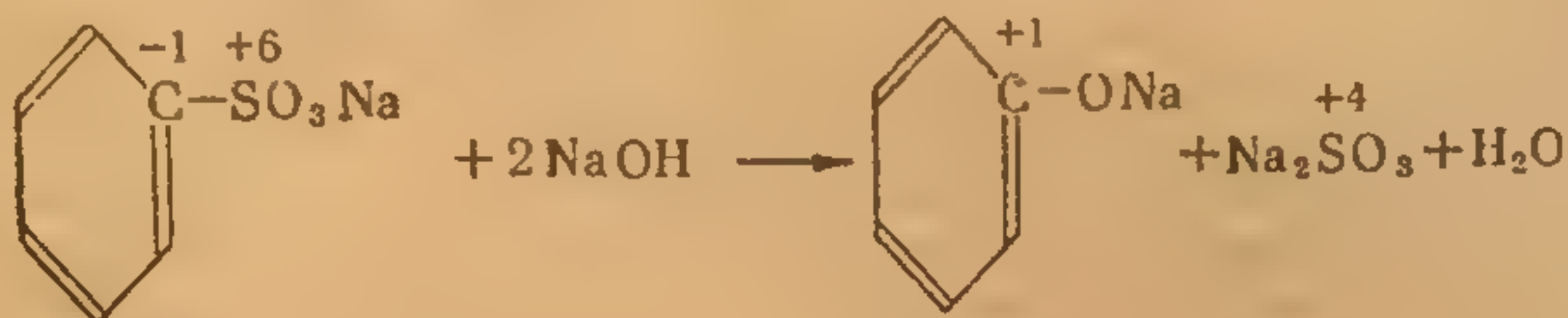
Во всех этих формулах сумма зарядов атомов, входящих в состав молекулы, равна нулю. В дальнейшем нам встретятся соединения, в которых сумма зарядов атомов, входящих в состав молекулы, не равна нулю. Это происходит в окислительно-восстановительных реакциях, в которых участвуют соединения, имеющие заряд.





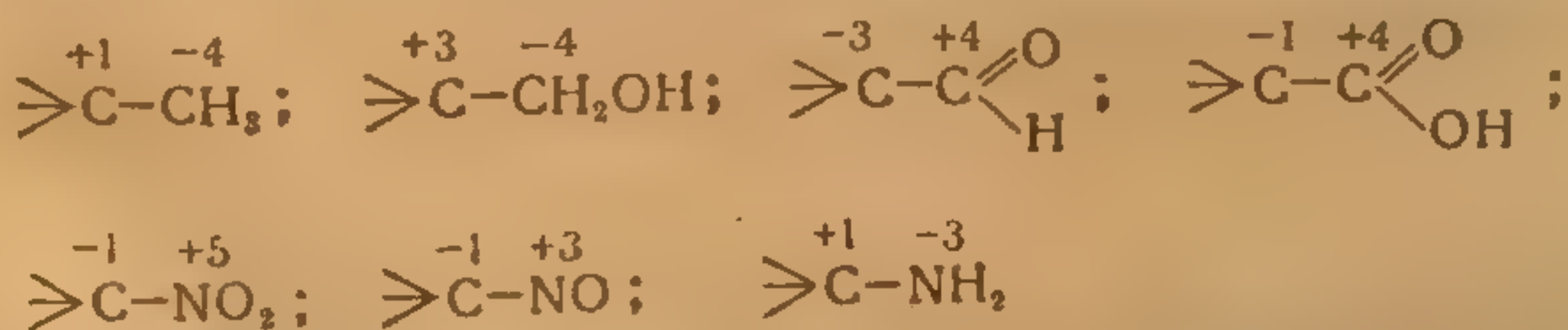
В этих формулах все молекулы электронейтральны, и алгебраические суммы зарядов атомов, меняющих свою валентность, по обеим сторонам схем равны между собой.

По этому же правилу может быть составлено уравнение окислительно-восстановительного процесса щелочного плавления сульфокислоты (см. Гидроксилирование, § 3), а также уравнение окисляющего действия азотной кислоты (см. Нитрование, § 3):



В приведенных уравнениях молекулы электронейтральны и алгебраические суммы зарядов атомов, участвующих в окислительно-восстановительном процессе, в левой и правой части равны между собой.

В дальнейшем нам встретится ряд функциональных групп, участвующих в окислительно-восстановительных процессах, для которых примем следующие значения зарядов реагирующих и примыкающих к ним атомов:



Во всех этих формулах реагирующему атому функциональной группы присвоен заряд, соответствующий его валентности. Примыкающему же углеродному атому (алифатической цепи или ароматического цикла) дан лишь относительный, возбуждаемый функциональной группой, заряд, обеспечивающий электронейтральность изображенной части молекулы.

§ 3. Окислители. Выше было указано, что одновременно с процессом окисления обрабатываемого вещества, состоящим в потере им электронов, протекает процесс восстановления применяемого окислителя, связанный с приобретением этих электронов.



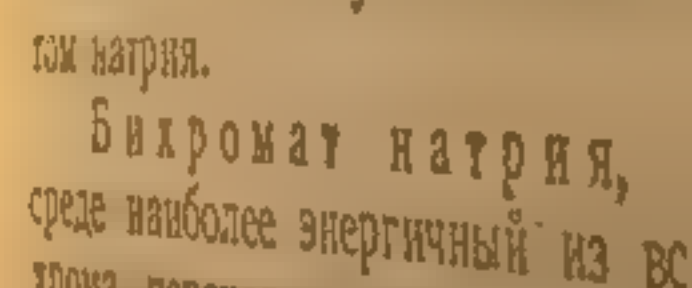
Date 9/1/1919  
 1227 224 33-1  
 1227 224 33-1  
 $2H_2O + H_2O$

Ввиду этого такти. и стратег. соображений, а также в целях экономии средств, в настоящее время в нашей стране не производится массового выпуска аппаратов для измерения влажности воздуха. В качестве замены в настоящее время используются психрометры, которые позволяют измерять влажность воздуха с помощью психрометрической таблицы. В настоящее время в нашей стране не производится массового выпуска аппаратов для измерения влажности воздуха. В качестве замены в настоящее время используются психрометры, которые позволяют измерять влажность воздуха с помощью психрометрической таблицы.

Положа ат в кисти сред  
этом маржа из семивалентного  
ять электронов:

$$2\text{KMnO}_4 + 3\text{H}_2\text{SO}_4 \xrightarrow{+7 \quad +10}$$

Однако в кислой среде перм...



хрома, переходя из шестивалентной в трехвалентную, в результате чего происходит распад на молекулу хромпино-

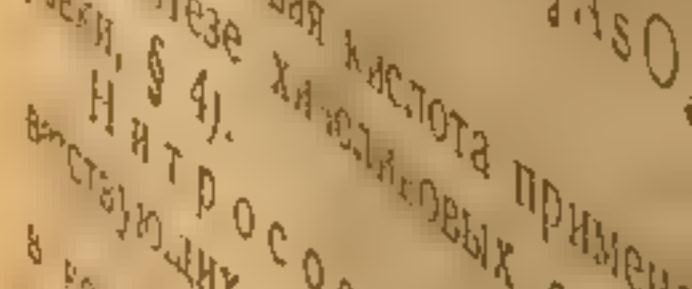
$$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + 4\text{H}_2\text{SO}_4 \xrightarrow{+6} \text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 + 4\text{H}_2\text{O} + 3\text{O}_2 \quad \div 6e^-$$

Бихромат применяется для окраски, причем в качестве красителя и красителя.

В качестве отхода в промышленности

Н<sub>2</sub>IsC<sub>2</sub> Мольбд при этом приобретает два

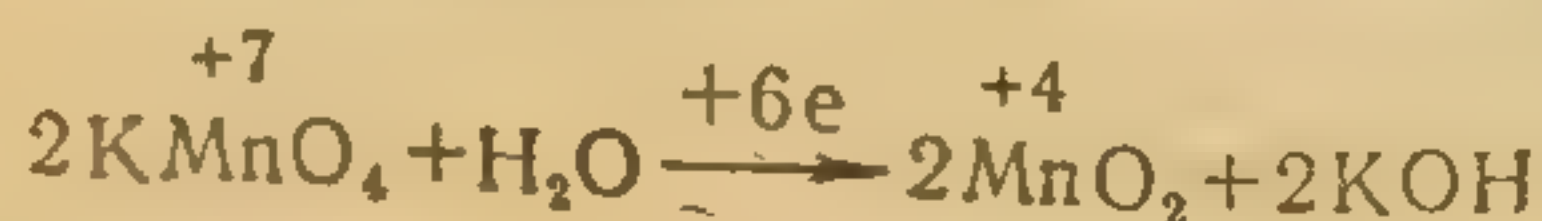
два электрона:

$$\text{H}_2\text{AsO}^{+5}$$


...соединении  
...атом...  
...соедин...



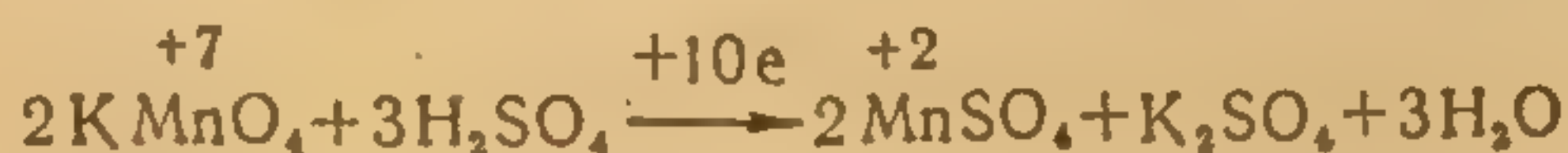
Более энергичным, но еще достаточно мягким окислителем является перманганат калия в нейтральной среде, которая становится щелочной по мере хода реакции. В этих условиях атом марганца, приобретая три электрона, переходит из семивалентного в четырехвалентный:



Перманганат в щелочной среде применяется для окисления метильной, альдегидной или первичной спиртовой группы в карбоксильную.

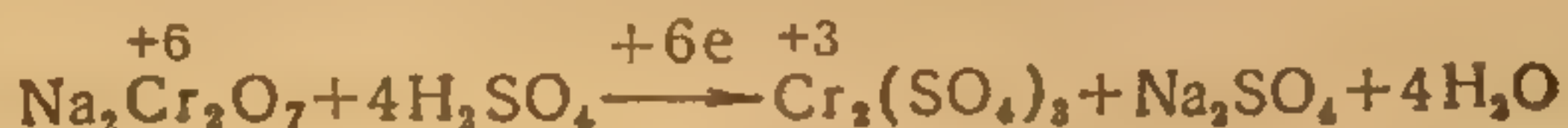
Ввиду дефицитности и относительно высокой цены перманганат применяется лишь тогда, когда по условиям реакции окисление необходимо вести в щелочной среде. В качестве ценного отхода при этом получается «осажденная» двуокись марганца.

Перманганат в кислой среде—более «жесткий» окислитель. Здесь атом марганца из семивалентного переходит в двухвалентный, приобретая пять электронов:



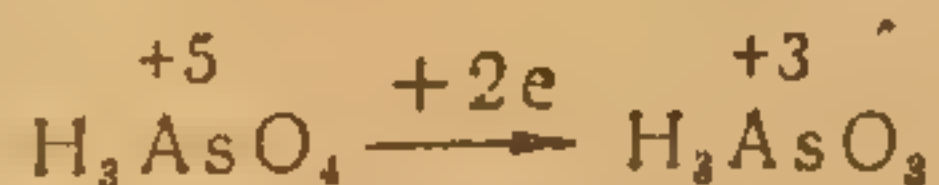
Однако в кислой среде перманганат в технике применяется редко, так как в этих же условиях может быть заменен более дешевым бихроматом натрия.

Бихромат натрия, хромпик  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , в сернокислой среде наиболее энергичный из всех перечисленных окислителей. Атомы хрома, переходя из шестивалентных в трехвалентные, приобретают, если вести расчет на молекулу хромпика, шесть электронов:



Бихромат применяется для окисления метильной группы до карбоксильной, причем в качестве отхода образуется смесь сернокислых солей хрома и натрия, называемая хромовыми квасцами и находящая применение в кожевенной промышленности.

Мышьяковая кислота  $\text{H}_3\text{AsO}_4$  в кислой или щелочной среде в присутствии восстановителей переходит в мышьяковистую кислоту  $\text{H}_3\text{AsO}_3$ . Мышьяк при этом переходит из пятивалентного в трехвалентный, приобретая два электрона:

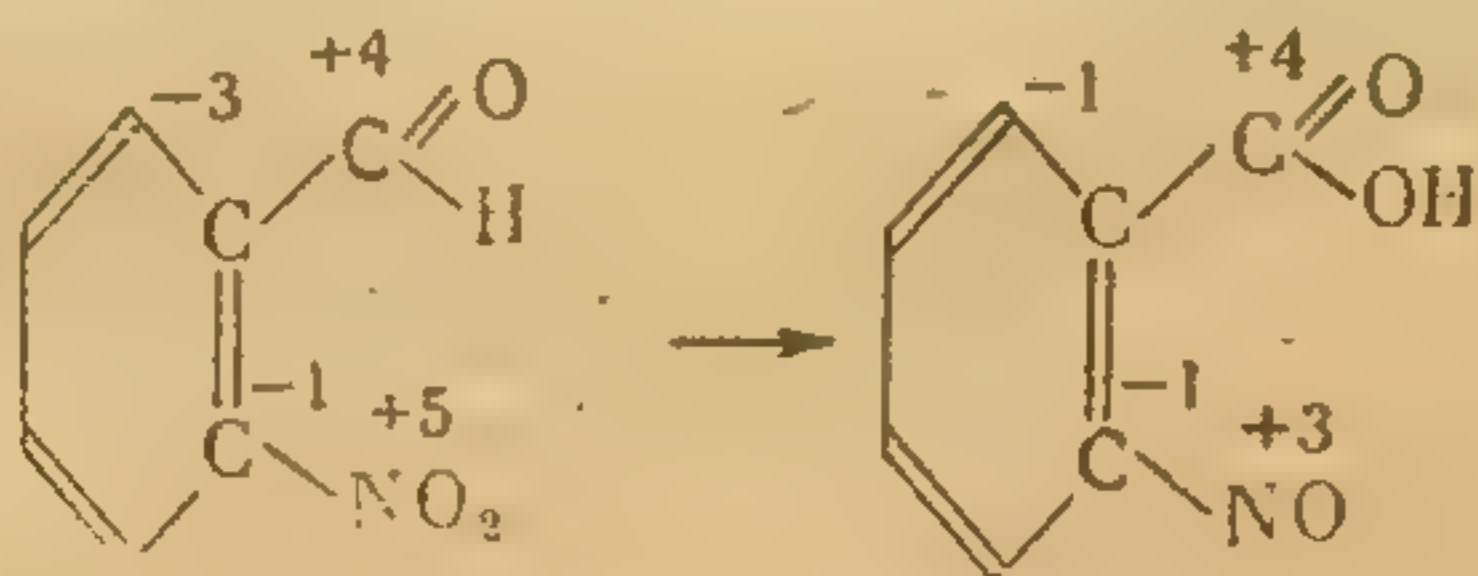


Мышьяковая кислота применяется в качестве окислителя, например, при синтезе хинолиновых соединений (см. Конденсации и перегруппировки, § 4).

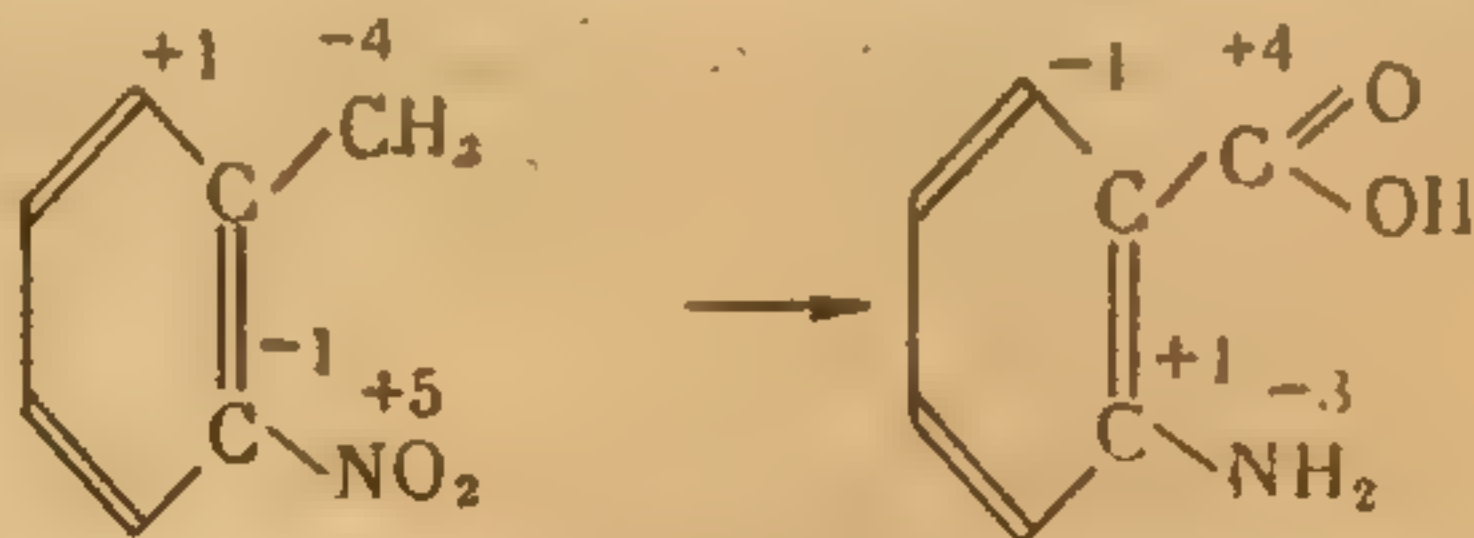
Нитросоединения  $\text{Ar}-\text{NO}_2$  представляют собой при соответствующих условиях весьма энергичные окислители, причем нитрогруппа, в которой атом азота положительно заряжен и пятивалентен ( $-\text{NO}_2^+$ ), превращается в нитрозогруппу с положительным трехвалентным атомом азота ( $-\text{NO}^+$ ) или в аминогруппу с отрицательным трехвалентным атомом азота ( $-\text{NO}^-$ ).



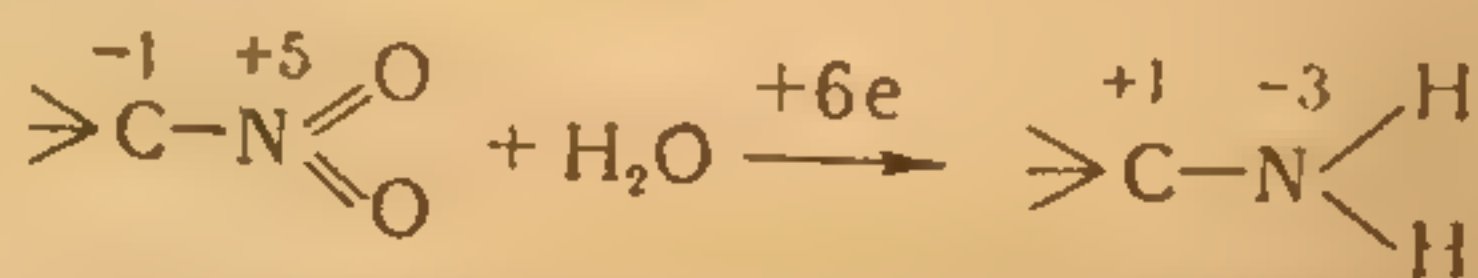
азота ( $-\overset{-3}{\text{NH}_2}$ ). Окислительно-восстановительные процессы с участием нитрогруппы в некоторых случаях могут протекать даже в пределах одной молекулы, как, например, при превращении орто-нитробензальдегида в орто-нитрозобензойную кислоту:



или при переходе орто-нитротолуола в антраниловую кислоту:

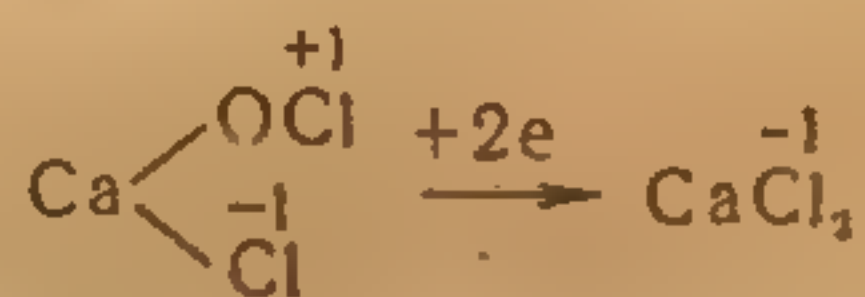
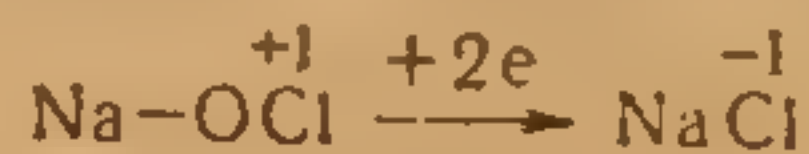


Более общим является применение нитросоединений в качестве окислителя, причем нитрогруппа восстанавливается до аминогруппы, что сопровождается приобретением молекулой нитросоединения шести электронов за счет окисляемого вещества:



Из других окислителей необходимо отметить гипохлориты, или соли хлорноватистой кислоты (гипохлорит натрия и гипохлорит кальция, или хлорную известь).

Как уже указывалось (см. Галогенирование, § 2), гипохлориты являются преимущественно окислителями, причем положительно заряженный атом хлора, меняя знак своего заряда, приобретает два электрона:



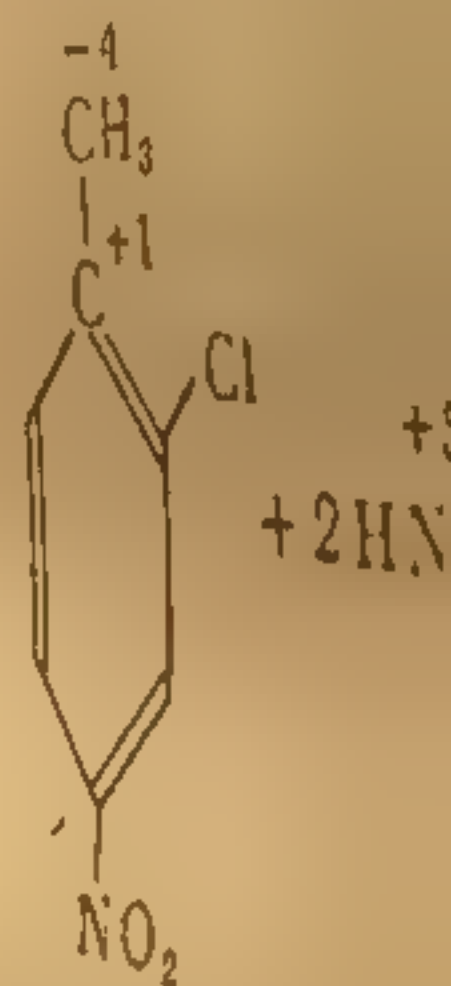
Хотя гипохлориты дешевы и представляют собой весьма энергичные окислители, но для целей синтеза они применяются лишь в специальных случаях, так как одновременно действуют и хлорирующе:



Как видно из приведенного уравнения, здесь также протекает окислительный процесс, причем органический радикал теряет два электрона.

Энергия связи  
В зависимости от  
слабости связи  
согласно схеме:

Из этих схем видно, что ста-  
тель (см. Нитрование, § 3).  
Однако азотная кислота  
но редко вследствие того, что  
особенно в нагретом состоянии.  
Примером окисления с  
изводство 2-хлор-4-нитро-  
Окисление проводится в ап-  
азотной кислоты при темпер-  
Реакция идет в сторону

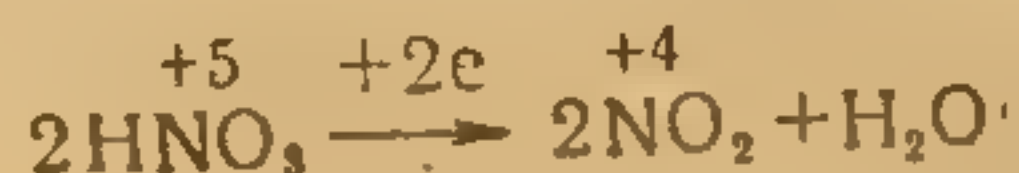
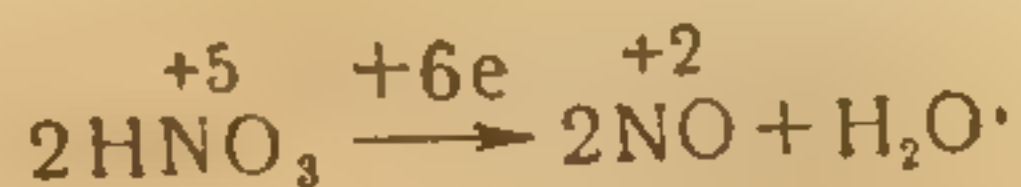


Галогены, в част-  
трону, весьма энергичные.  
Мы уже видели (см. Г-  
матическое ядро вызывает  
окислительным процессом

Хлорирование боковой  
цепи спиртовой, альдегид-



Энергичным окислителем является также азотная кислота. В зависимости от концентрации она раскисляется либо до окиси азота NO (слабая кислота), либо до двуокиси азота NO<sub>2</sub> (концентрированная кислота), согласно схемам:

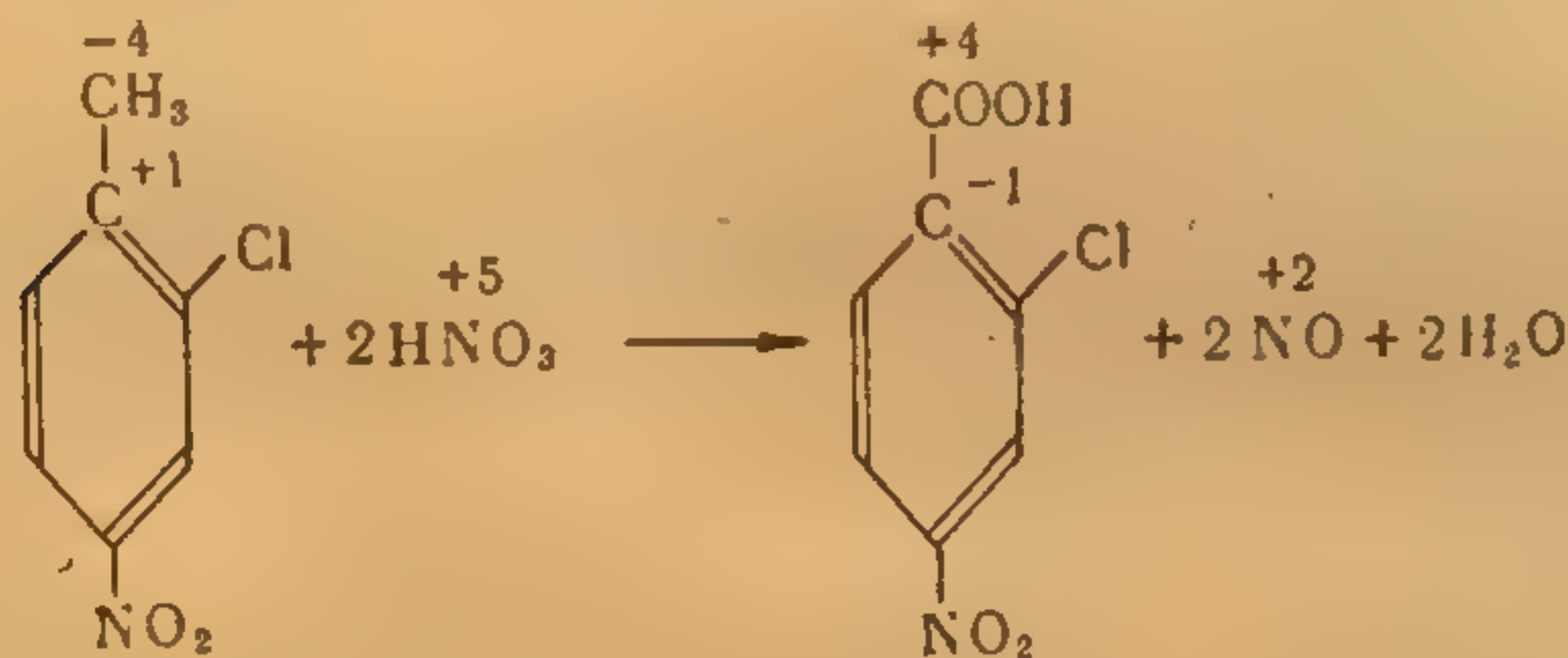


Из этих схем видно, что слабая азотная кислота—более энергичный окислитель (см. Нитрование, § 3).

Однако азотная кислота для целей окисления применяется относительно редко вследствие того, что она оказывает сильное агрессивное действие, особенно в нагретом состоянии, на материал аппаратуры.

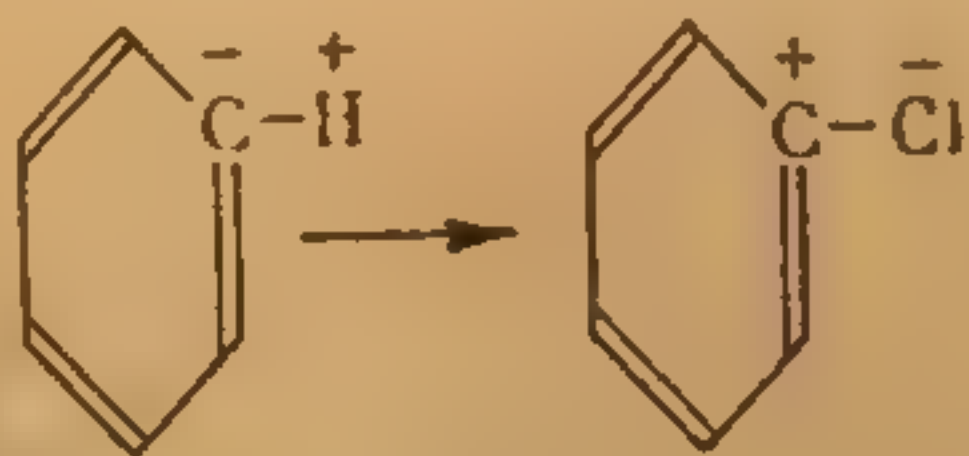
Примером окисления с помощью азотной кислоты может служить производство 2-хлор-4-нитробензойной кислоты из 2-хлор-4-нитротолуола. Окисление проводится в аппарате из нержавеющей стали с помощью 30% азотной кислоты при температуре 135—140° и давлении 4,5—5 атм.

Реакция идет в основном по уравнению:



Галогены, в частности хлор, имеющий большое сродство к электрону, весьма энергичные окислители.

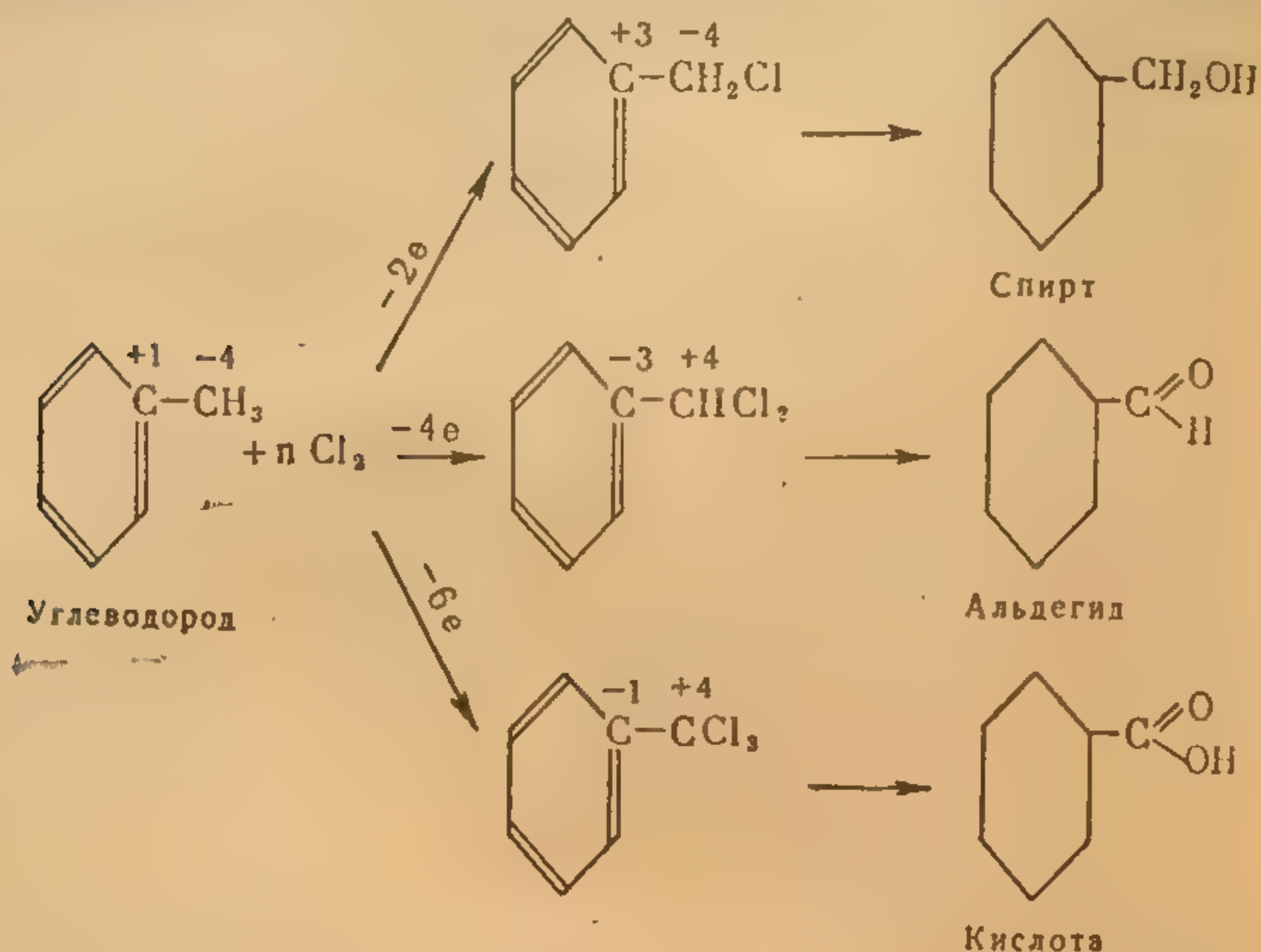
Мы уже видели (см. Галогенирование, § 4), что введение хлора в ароматическое ядро вызывает перезарядку атома углерода, являющуюся окислительным процессом:



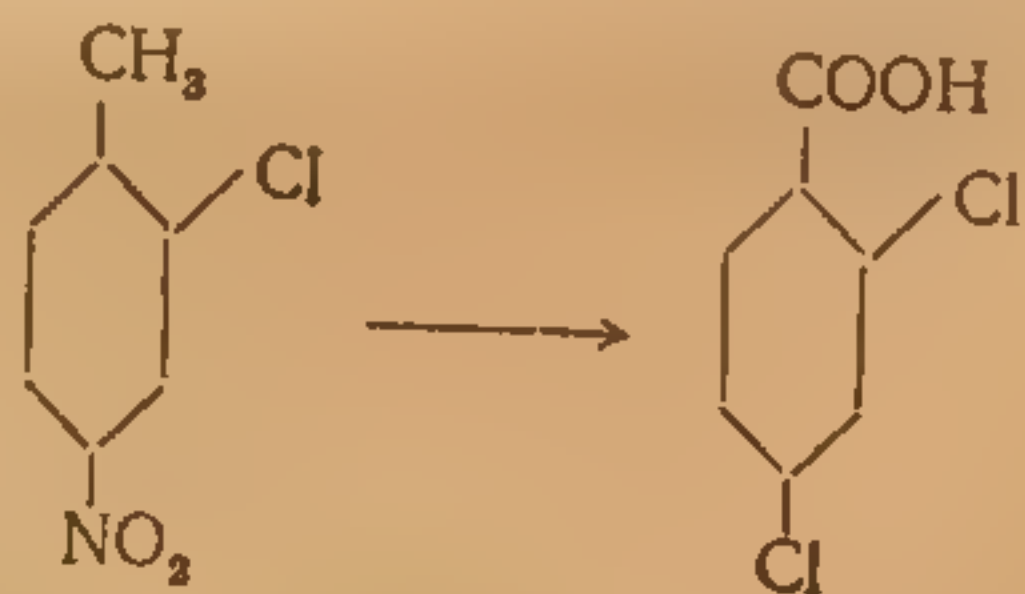
Хлорирование боковой цепи, приводящее после гидролиза к образованию спиртовой, альдегидной и карбоксильной групп (см. Галогениро-



вание, § 6), служит еще более наглядным примером окислительного действия хлора:

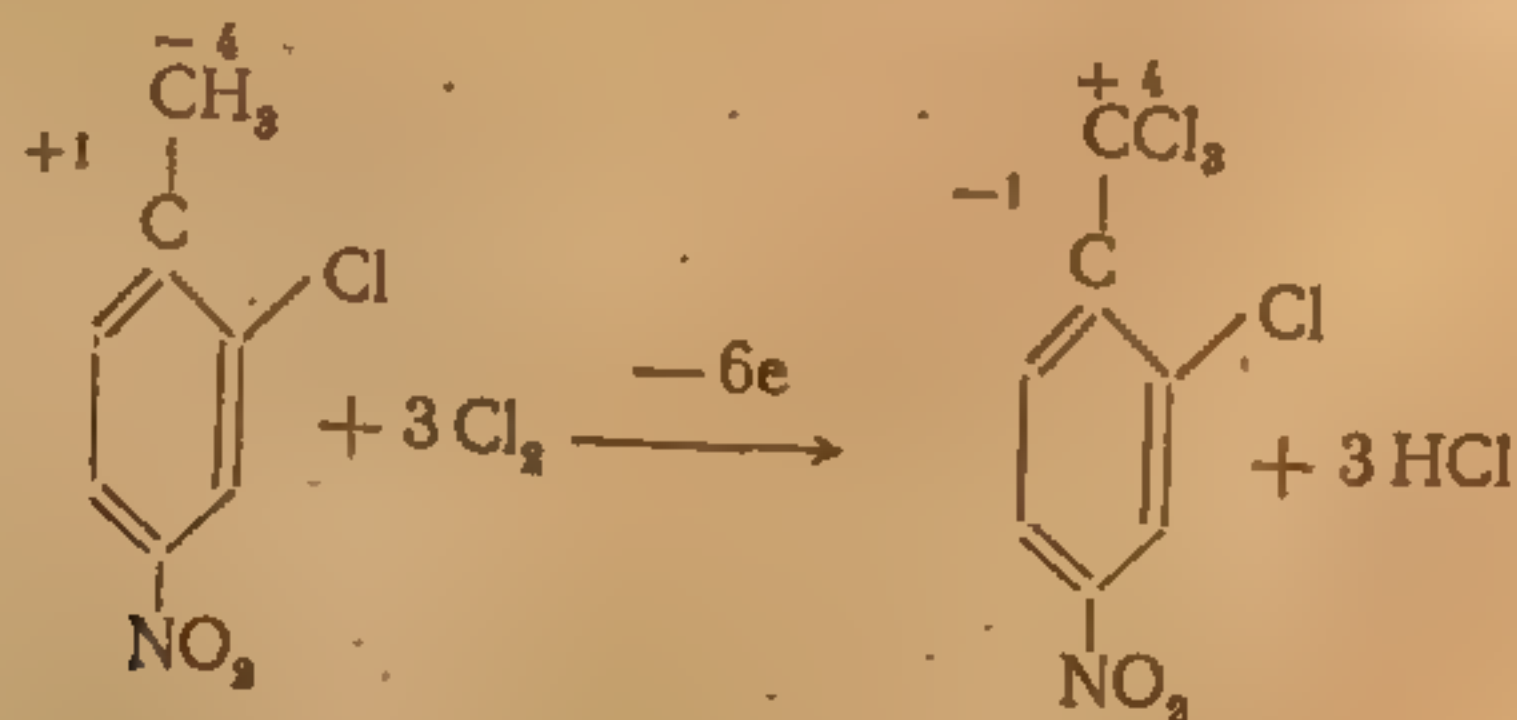


Несколько сложнее протекает процесс термического хлорирования (см. Галогенирование, § 3) в присутствии нитрогруппы (см. Нитрование, § 4) при наличии боковой цепи. Так, например, для получения 2,4-дихлорбензойной кислоты, полупродукта производства акрихина, термическому хлорированию при 200° при полном отсутствии железа подвергают 2-хлор-4-нитротолуол:

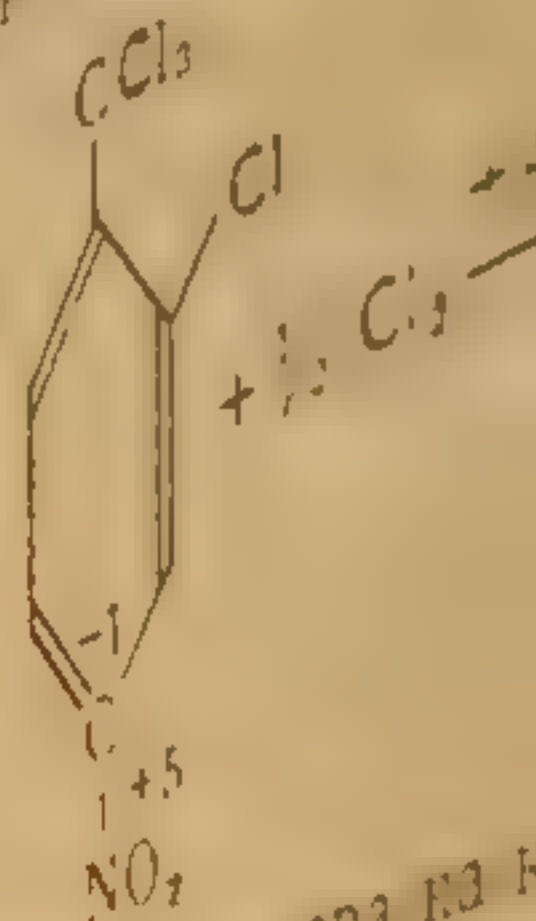


При этом идут следующие реакции:

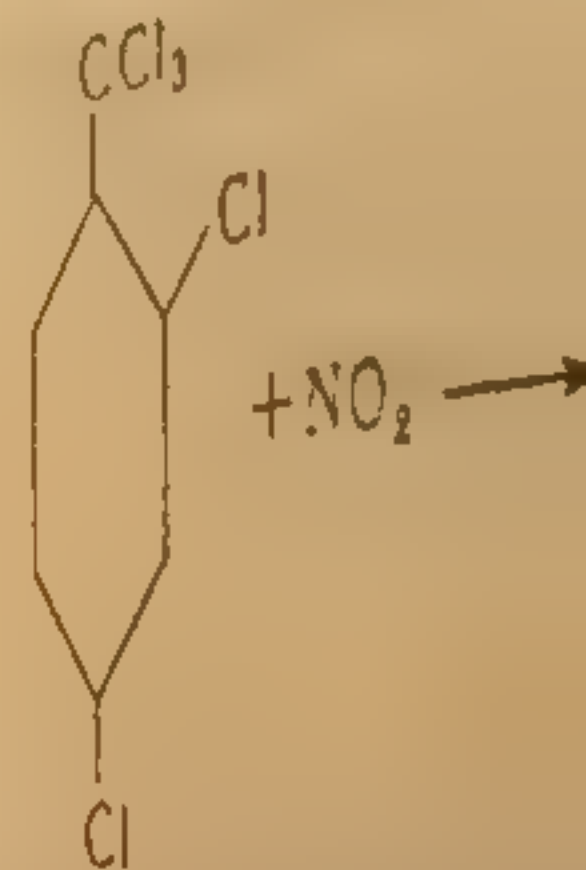
1. Хлорирование боковой цепи, являющееся окислением с потерей шести электронов:



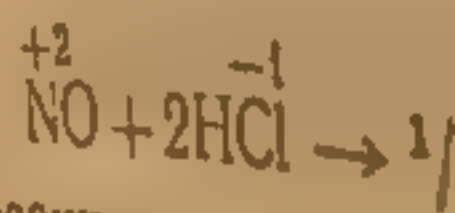
2. Вытеснение нитрогруппы из бензольного ядра, сопровождаемое приобретением четырех электронов:



3. Обмен двух атомов хлора на нитрогруппу:



4. Восстановление окиси азота в азот:



Общее уравнение реакции:

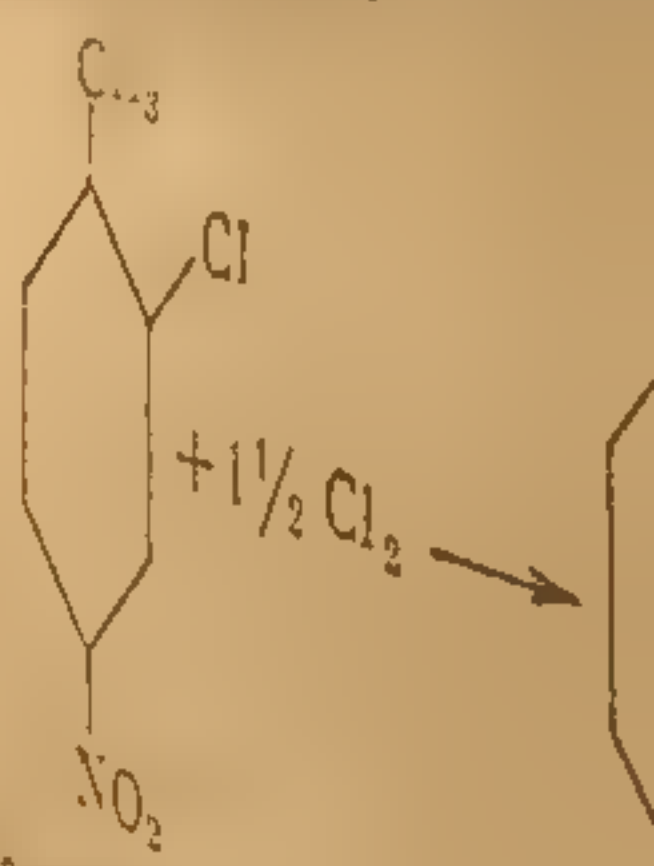
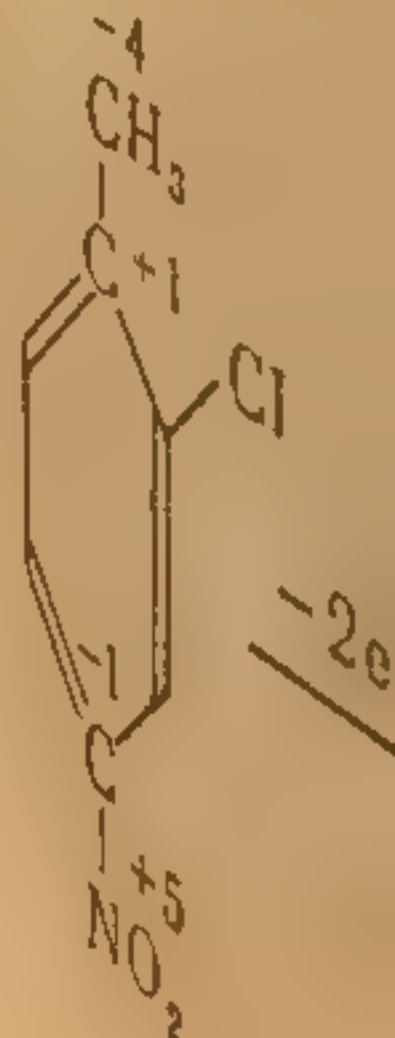


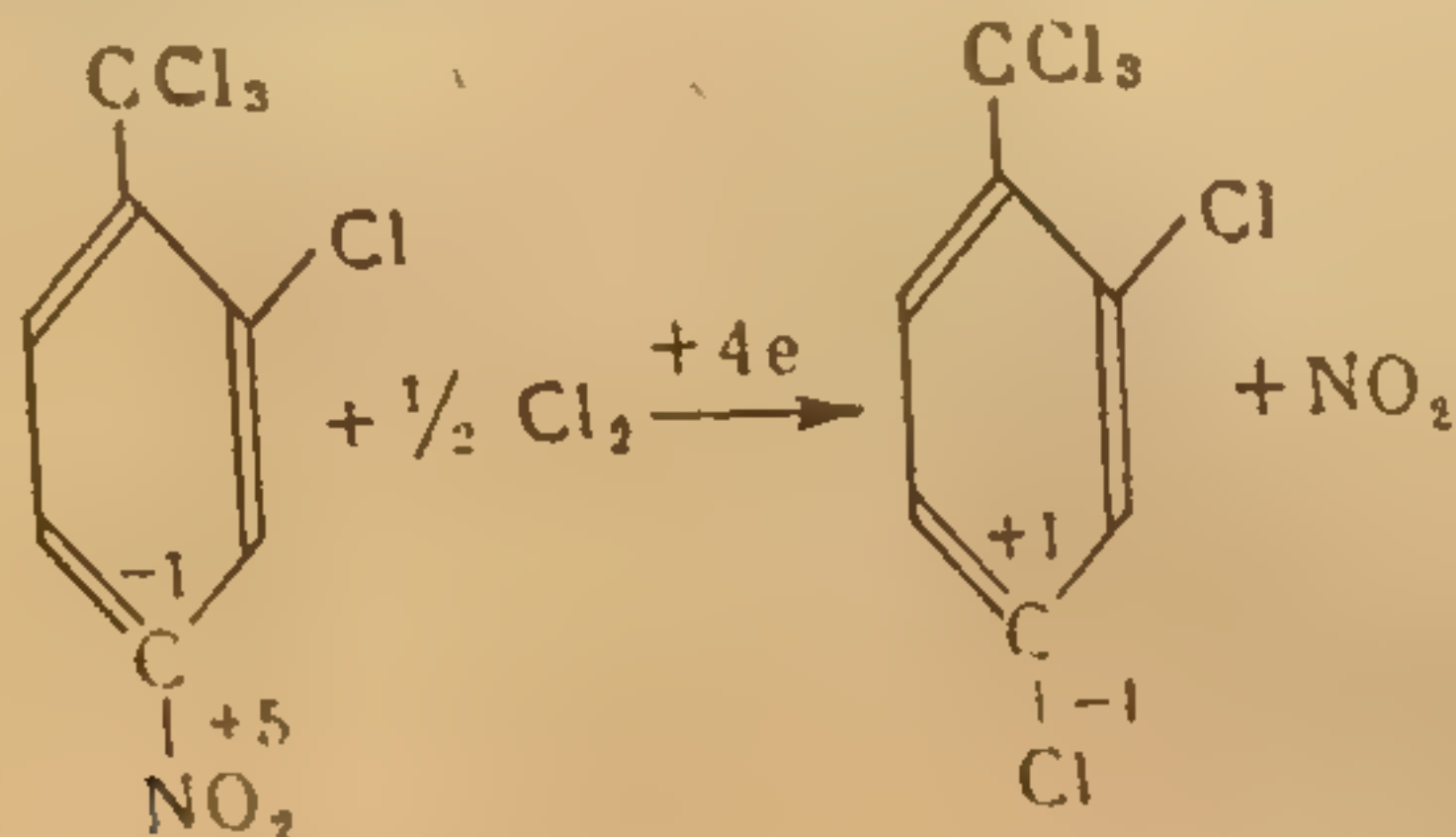
Схема окисления:



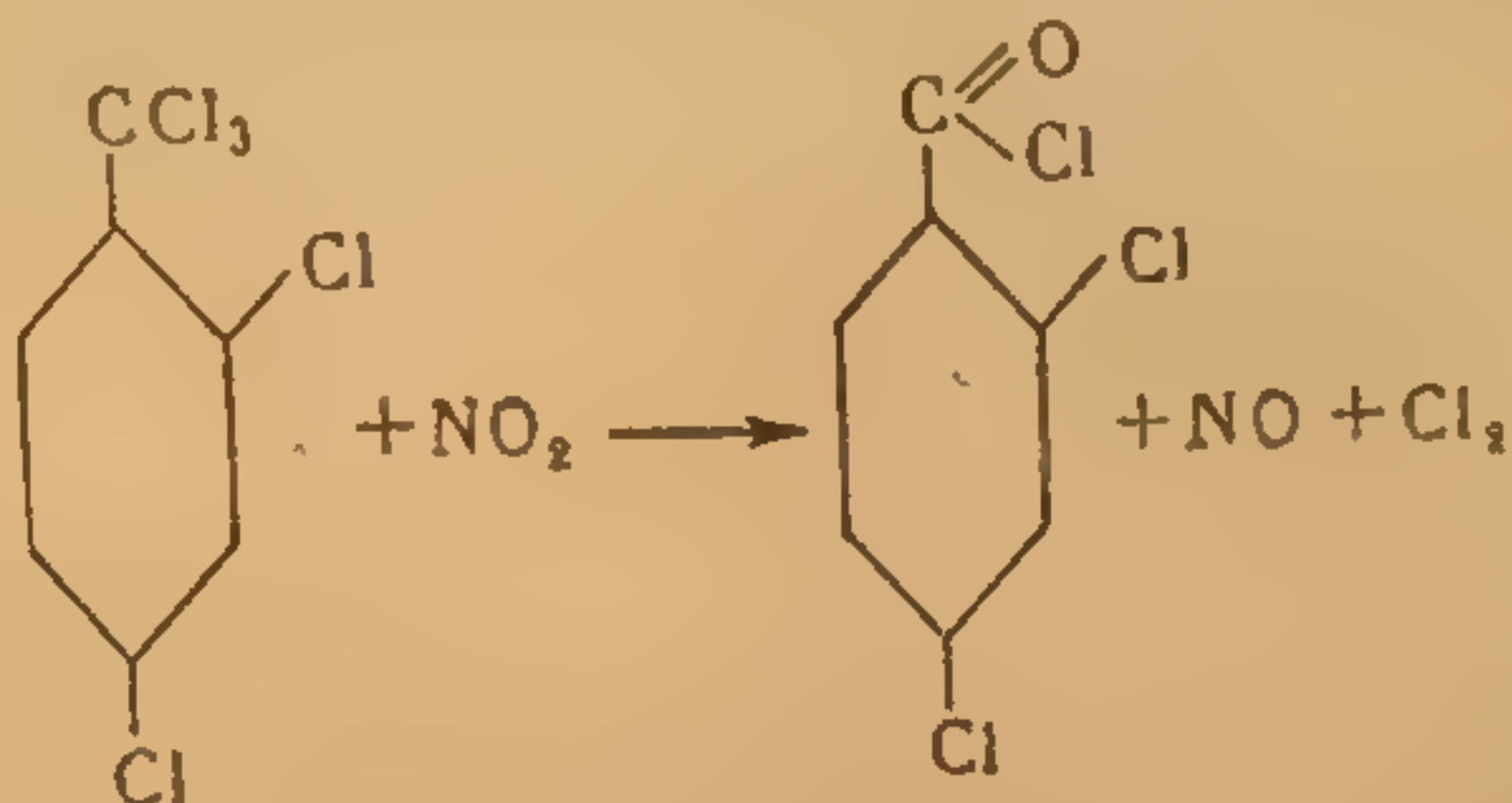
6. Хлорирование в тех же условиях



2. Вытеснение нитрогруппы хлором, т. е. процесс восстановления с приобретением четырех электронов:



3. Обмен двух атомов хлора на кислород:



4. Восстановление окиси азота хлористым водородом до элементарного азота:



Общее уравнение реакции:

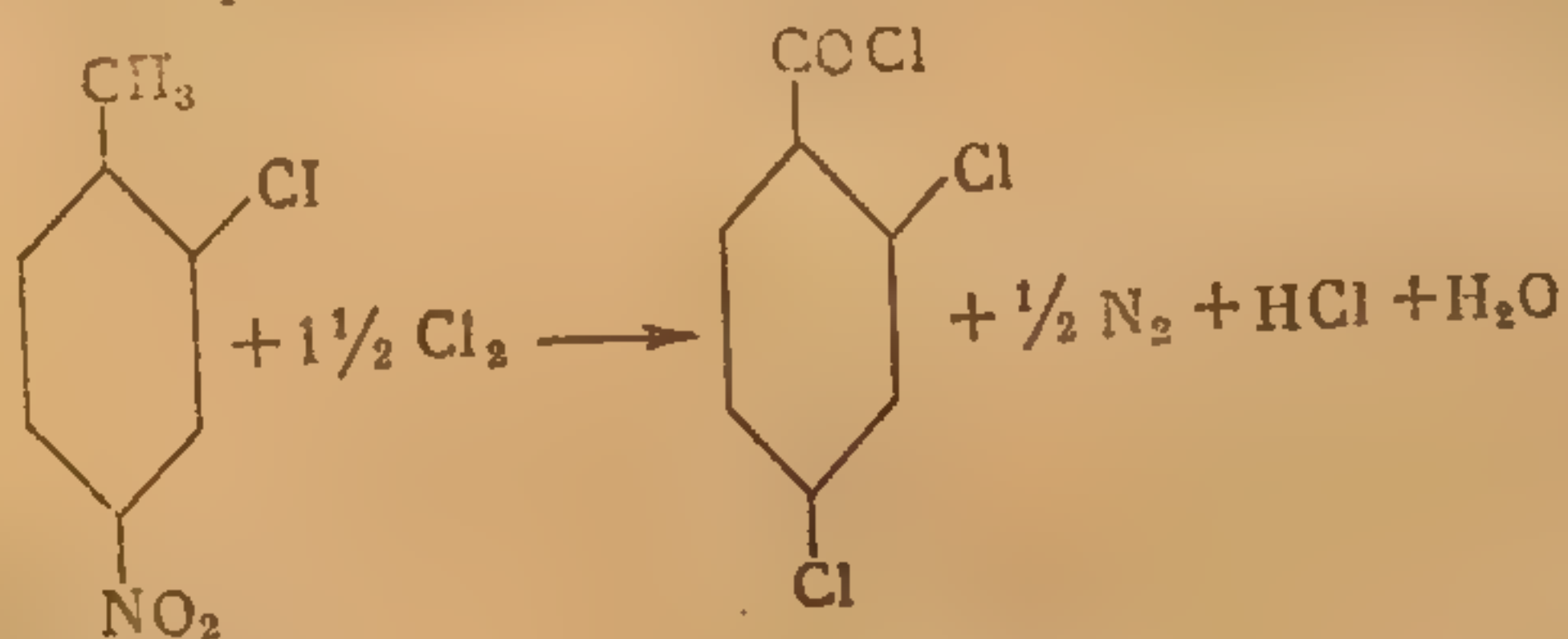
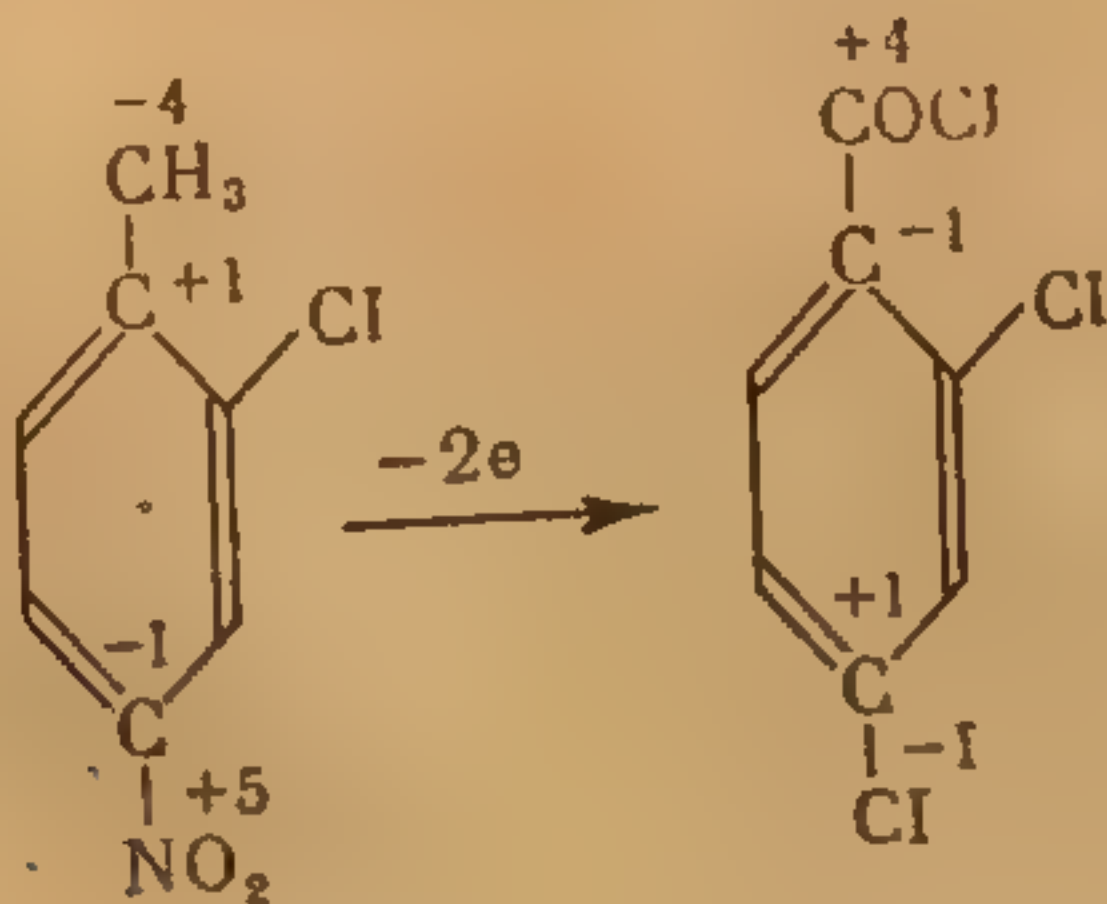


Схема окисления:

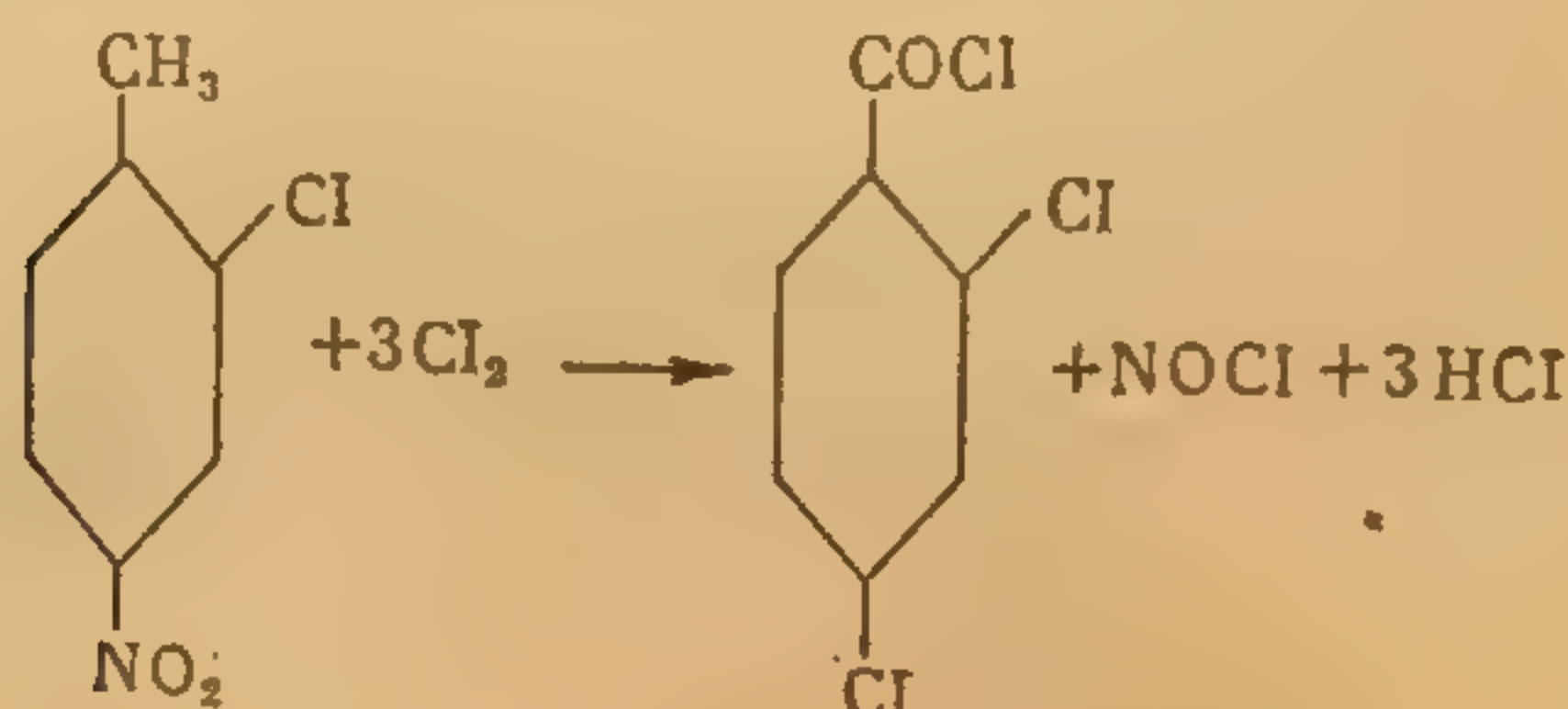




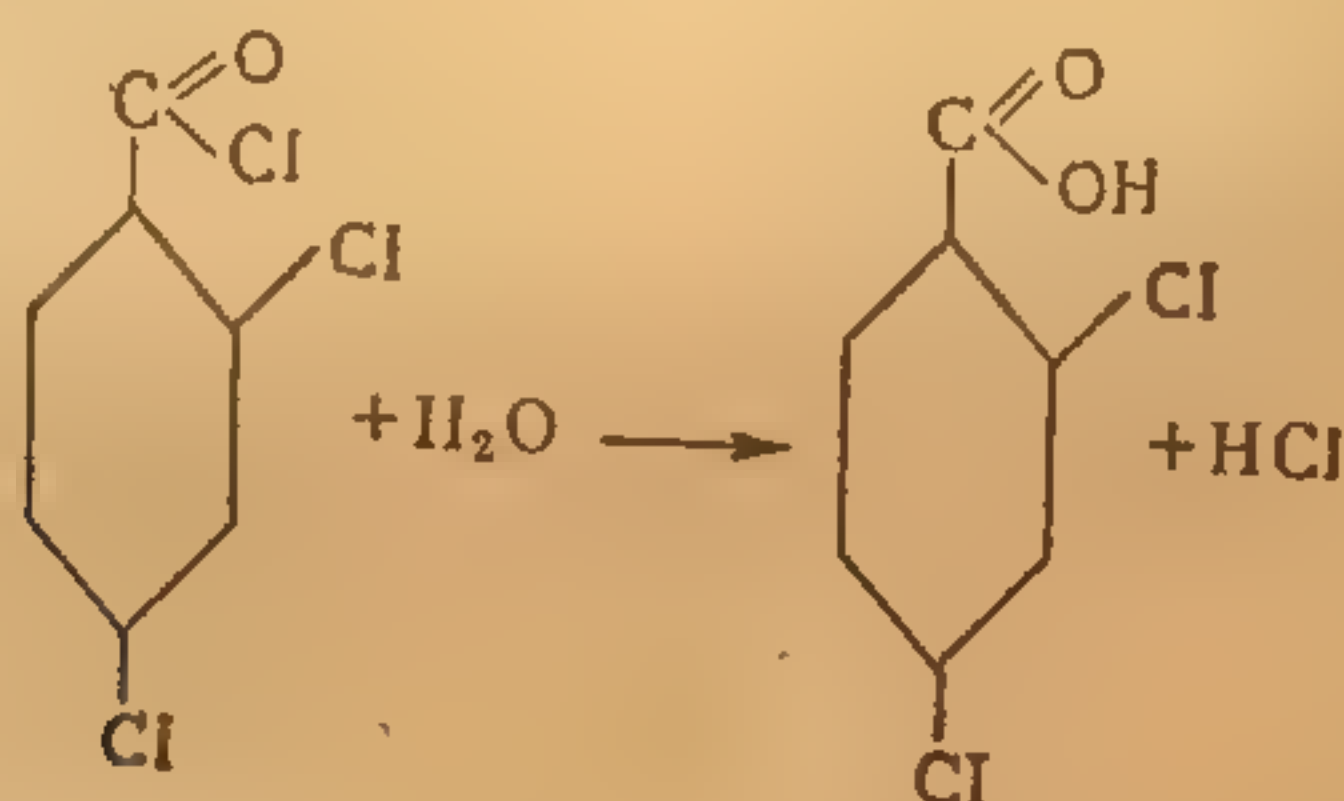
В конце процесса, при избытке в реакционной массе хлора, образуется не элементарный азот, а хлористый нитрозил по реакции:



В этом случае общее уравнение имеет вид:

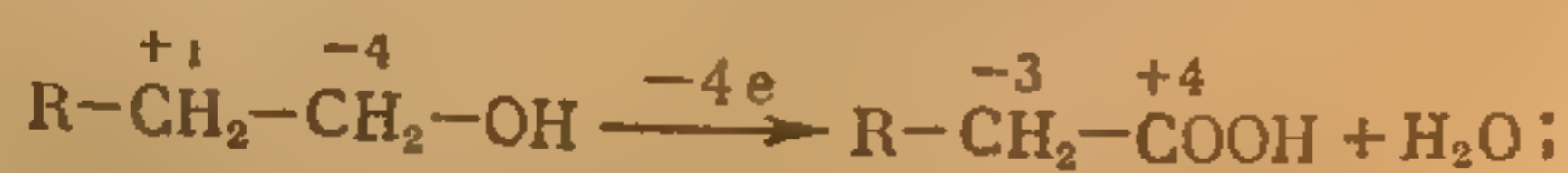


Полученный в результате этих реакций хлорангидрид дихлорбензойной кислоты далее подвергают гидролизу, превращая его в дихлорбензойную кислоту (см. Галогенирование, § 3):

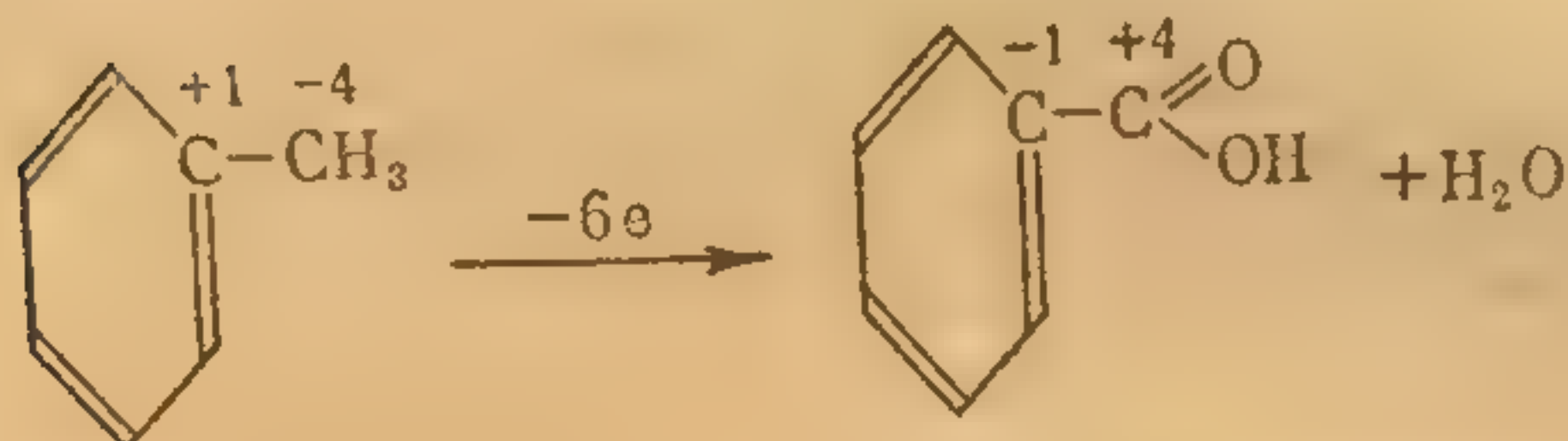
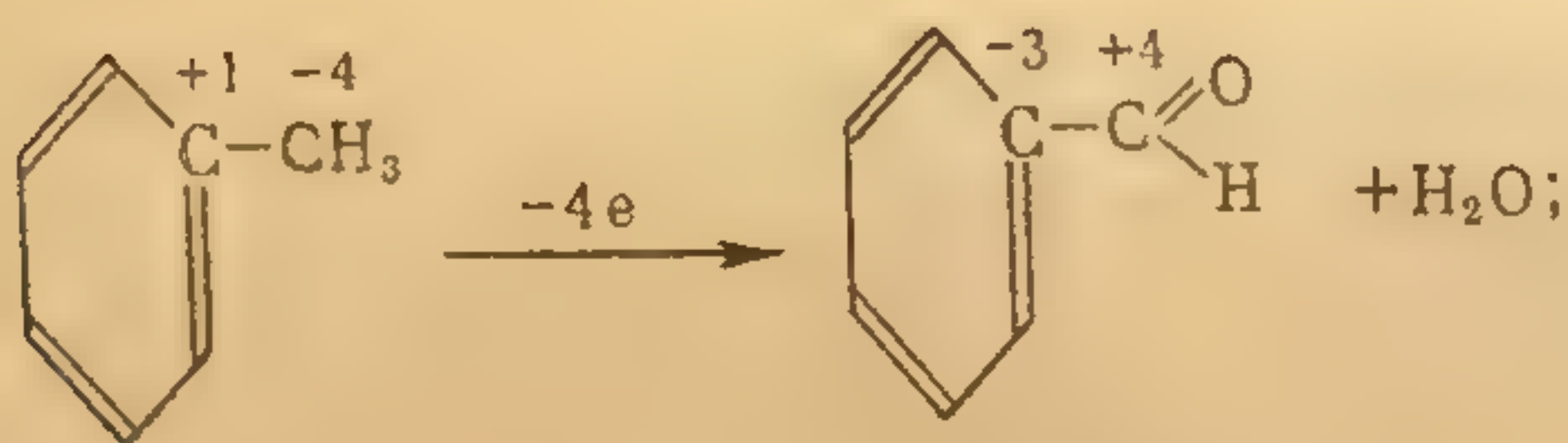


§ 4. Окисление метильной и спиртовой группы в альдегидную и карбоксильную. В технологии полупродуктов химико-фармацевтических препаратов процессы окисления используются для получения альдегидов (главным образом бензальдегида) и карбоновых кислот из ароматических углеводов и алифатических первичных спиртов.

Происходящие при этом окислительные процессы могут быть представлены следующими схемами, уравненными в отношении содержания водорода в исходной молекуле, поскольку он также подвергается окислению:







Указанные в приведенных схемах заряды углеродных атомов (углерода функциональной группы и примыкающего к ней углерода остальной части молекулы), как уже упоминалось, обеспечивают электронейтральность этой части молекулы без учета зарядов остальной ее части. При этом атому углерода функциональной группы присвоен заряд, соответствующий его валентности (либо  $+4$ , либо  $-4$ ), который в сумме с зарядом примыкающего атома углерода равен количеству электронов, оттягиваемых ими от присоединенных атомов водорода или оттянутых от них атомами кислорода.

Таким образом, при окислении первичного спирта до соответствующей кислоты, имеющей то же число углеродных атомов, спиртовая молекула теряет четыре электрона.

При окислении метильной группы до альдегидной окисляемая молекула теряет четыре электрона, при окислении метильной группы до карбоксильной происходит потеря шести электронов. Указанные количества электронов приобретаются окислителем.

В отдельных случаях получения кислот окислению подвергается более длинная цепь углеродных атомов или даже ядро молекулы сложного циклического или гетероциклического соединения. При этом окисляются до углекислого газа все углеродные атомы цепи или циклической части молекулы, кроме углеродного атома, входящего в образующуюся карбоксильную группу.

Обычно же окислению подвергают метильную группу, что экономически выгоднее, так как в этом случае расходуется меньшее количество окислителя.

**§ 5. Получение альдегидов.** Типичным примером превращения метильной группы в альдегидную служит реакция получения бензальдегида окислением толуола.

Как уже указывалось, этот процесс связан с потерей окисляемой молекулой четырех электронов.

Вследствие легкой окисляемости альдегидной группы в карбоксильную окисление должно вестись при помощи «мягких» окислителей, например, кислорода воздуха или двуокиси марганца и при обязательном присутствии в реакционной массе неокисленного исходного толуола. В этом отношении имеется полная аналогия с условием получения монозамещенных при хлорировании или сульфировании.

Таким образом, в результате окислительного процесса получается реакционная масса, содержащая смесь взаиморастворимых бензальдегида



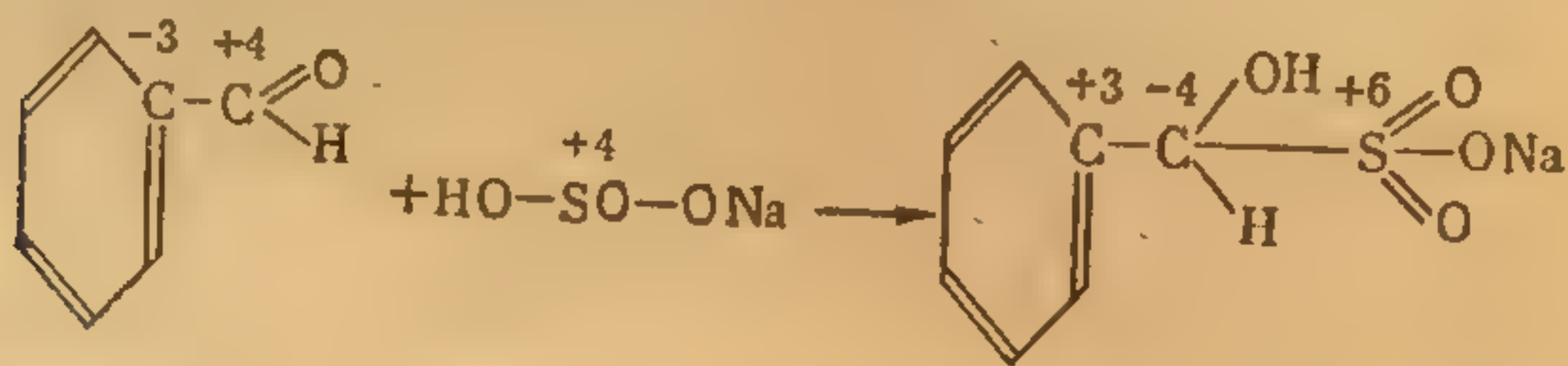
и толуола. Оба эти вещества практически нерастворимы в воде и хорошо перегоняются с водяным паром, что позволяет легко выделить их из реакционной массы.

Для разделения бензальдегида и толуола пользуются свойством альдегидов давать с бисульфитом натрия растворимые в воде бисульфитные соединения.

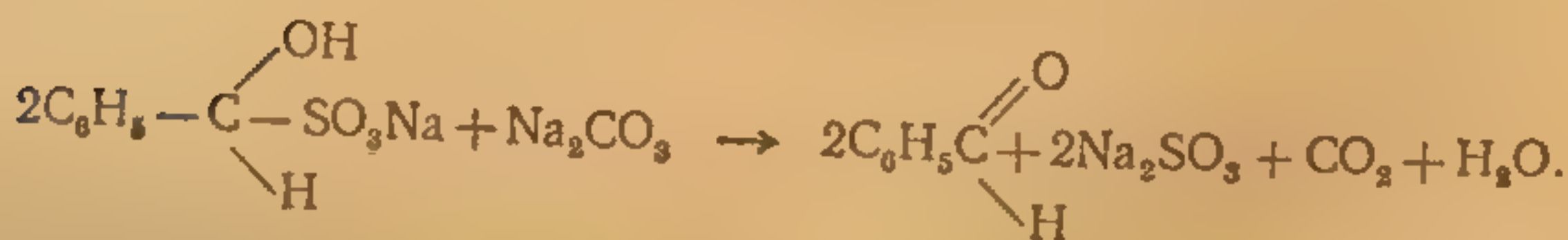
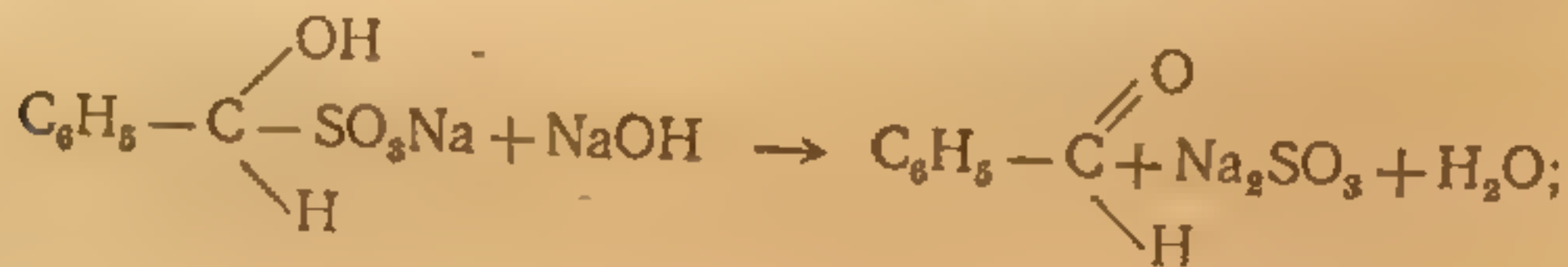
От полученного водного раствора толуол, имеющий удельный вес 0,867, отделяется отстаиванием.

Образование бисульфитного соединения происходит за счет разрыва двойной карбонильной связи альдегида, причем атом водорода бисульфитной молекулы присоединяется к атому кислорода альдегида, а оставшаяся часть молекулы бисульфита перегруппировывается в сульфогруппу и присоединяется к атому углерода альдегидной группы.

В результате такого процесса атом серы бисульфита окисляется, теряя два электрона и переходя из четырехвалентного в шестивалентный, а углеродные атомы альдегида восстанавливаются, приобретая два электрона:



При подщелачивании полученного раствора бисульфитного соединения щелочью или содой процесс протекает в обратном направлении с регенерацией бензальдегида в свободном виде и образованием соответственно сульфита и воды или сульфата, углекислого газа и воды.



Полученная после подщелачивания бензальдегидно-водная смесь плохо расслаивается вследствие малой разности удельных весов бензальдегида и водного сульфитнощелочного раствора, поэтому бензальдегид отгоняют острым паром.

Полученный водно-бензальдегидный отгон отстаивается, причем бензальдегид образует нижний слой.

§ 6. Производство бензальдегида контактным окислением толуола кислородом воздуха. Технологический процесс получения бензальдегида окислением толуола кислородом воздуха состоит в пропускании смеси паров толуола и воздуха (так называемой карбюрированной смеси) через слой катализатора, нагретого до высокой температуры (рис. 23).

Содержание толуола в смеси  
взрывчатой концентрации, которая  
лежит в пределах 6—10%.  
Карбюрированная смесь  
через слой нагретого катализатора  
водой определенной температуры  
и толуола в карбюрированной смеси  
на 1 л испаряющегося толуола  
содержание поддерживается автоматиче-

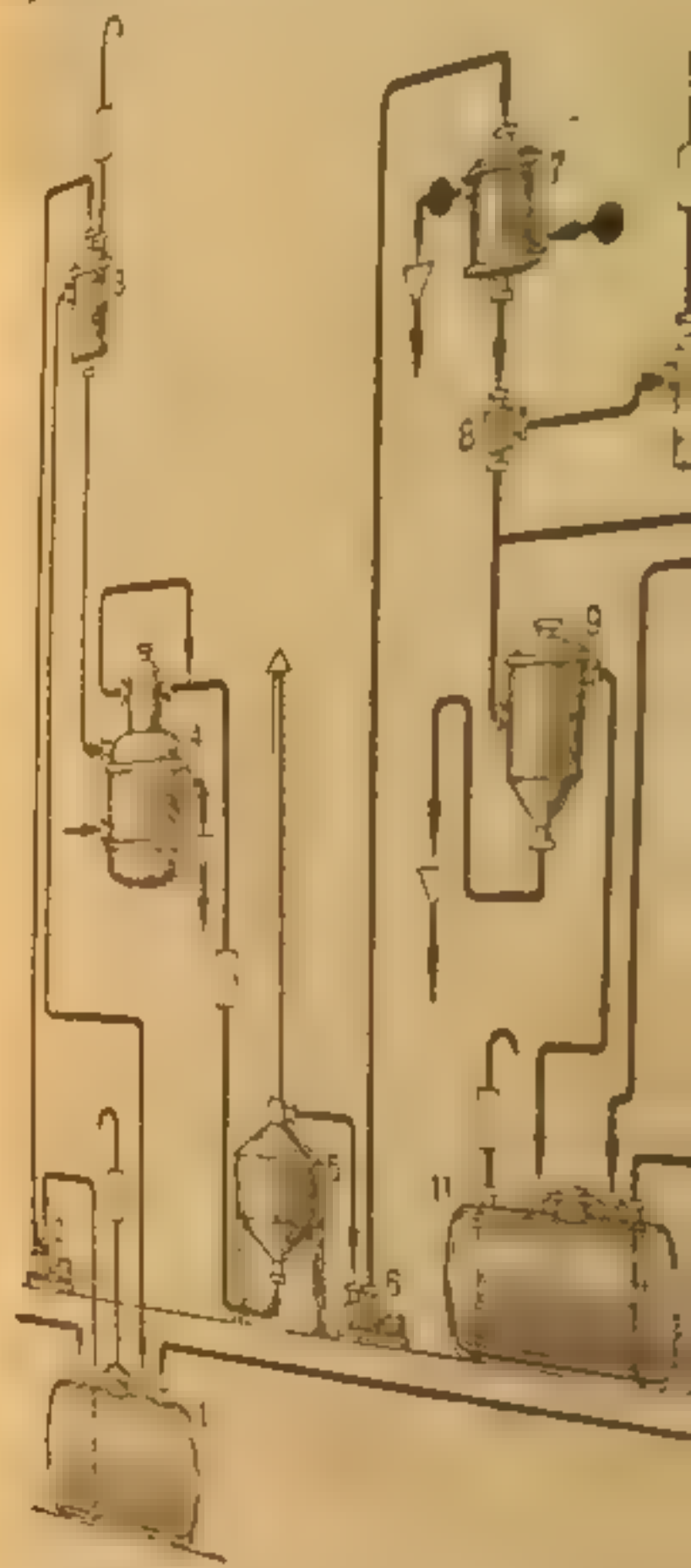


Рис. 23. Схема п...

1 - аппарат для толуола, 2 - паровой на-  
греватель, 3 - аппарат для воздуха, 4 -  
аппарат для воды, 5 - аппарат для карбю-  
рированной смеси, 6 - турбокомпрессор,  
7 - аппарат для отгона, 8 - аппарат для  
бисульфитного соединения, 9 - аппарат  
для сульфита, 10 - аппарат для сульфата,  
11 - аппарат для углекислого газа, 12 -  
аппарат для воды, 13 - мерник, 14 -  
аппарат для бисульфитного соединения,  
15 - аппарат для сульфита, 16 - аппарат  
для сульфата, 17 - аппарат для углекис-  
лого газа, 18 - аппарат для воды, 19 -  
аппарат для бисульфитного соединения,  
20 - аппарат для сульфита, 21 - аппарат  
для сульфата, 22 - аппарат для углекис-  
лого газа, 23 - аппарат для воды.

температуры нагрева толуола, со-  
блюдая упругость паров последнего.  
его в карбюрированной смеси.  
Так как 1 л толуола весит 0,867,  
при нормальных условиях смесь со-  
держит 92% толуола и 8% воздуха.

где 92 - молекулярный вес толуола,  
108 - молекулярный вес воздуха.  
Таким образом, объемное со-  
держание карбюрированной смеси со-  
стоит из 92% толуола и 8% воздуха.

1 - Все воздушные линии, в кото-  
рых газ, задерживается отсвечивается реген-



Содержание толуола в карбюрированной смеси должно быть вне взрывной концентрации<sup>1</sup>, которая для смеси паров толуола с воздухом лежит в пределах 3—10% по объему.

Карбюрированная смесь получается путем просасывания воздуха через слой нагретого толуола, залитого в испаритель с обогревом горячей водой определенной температуры. Соотношение между количеством воздуха и толуола в карбюрированной смеси устанавливается таким образом, чтобы на 1 л испаряющегося толуола приходился 1 м<sup>3</sup> воздуха. Требуемое соотношение поддерживается автоматически созданием в испарителе постоянной

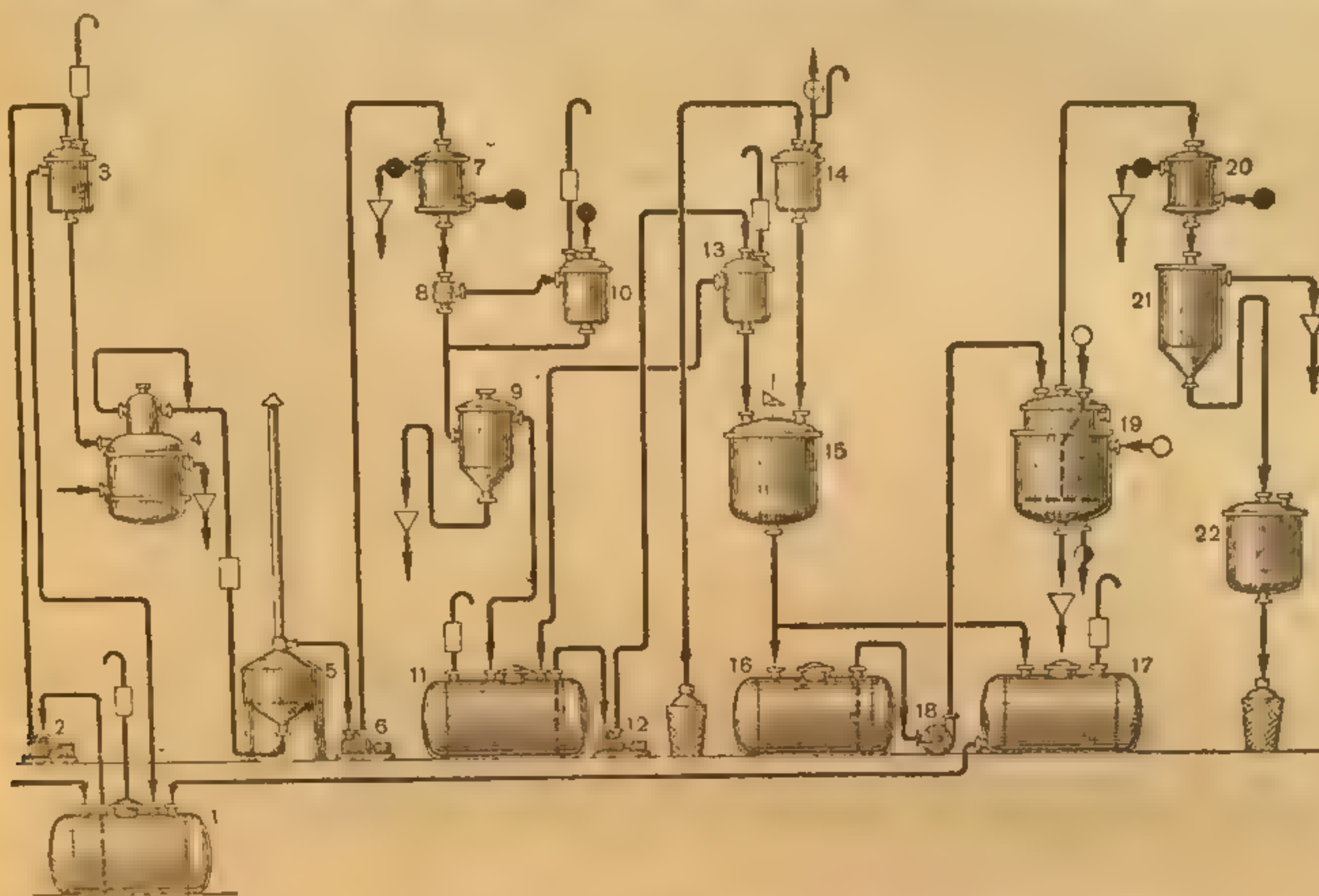


Рис. 23. Схема производства бензальдегида.

1—цистерна для толуола; 2—паровой насос; 3—мерник для толуола; 4—испаритель; 5—контактный аппарат; 6—турбокомпрессор; 7—конденсатор; 8—разделитель; 9—флорентийский сосуд; 10—промывной аппарат для отходящих газов; 11—приемник толуольно бензальдегидной смеси; 12—паровой насос; 13—мерник толуольно бензальдегидной смеси; 14—мерник для бисульфита; 15—аппарат для бисульфитной обработки; 16—приемник раствора бисульфитного соединения; 17—приемник обратного толуола; 18—центробежный насос; 19—гидродестиллятор; 20—конденсатор; 21—флорентийский сосуд; 22—приемник бензальдегида.

температуры нагрева толуола, обеспечивающей соответствующую парциальную упругость паров последнего, а следовательно, и требуемое содержание его в карбюрированной смеси.

Так как 1 л толуола весит 0,867 кг, то объем получаемых паров толуола при нормальных условиях составляет:

$$\frac{0.867}{92} \cdot 22,4 = 0,21 \text{ м}^3,$$

где 92—молекулярный вес толуола, 22,4—объем 1 кг-моля в 1 м<sup>3</sup> всякого газа или пара при нормальных условиях.

Таким образом, объемное соотношение паров толуола и воздуха в получаемой карбюрированной смеси составляет около 20%, что в 2 раза выше верхней границы взрывной зоны.

<sup>1</sup> Все воздушные линии, в которых может создаться взрывная концентрация газов, защищаются огневозпреградителями (рис. 24).



Катализатором в этом процессе служит смесь, содержащая в определенном соотношении железо, хром, торий и молибден. Оптимальная температура контактирования лежит в пределах 550—600° и достигается вначале электрообогревом труб, содержащих катализатор, а затем поддерживается за счет теплоты реакции:



Из уравнения реакции окисления следует, что теоретически на 1 кг-моль толуола расходуется 1 кг-моль кислорода. В применяемой карбюрированной смеси на  $\frac{0,867}{92} = 0,00943$  кг-моля толуола приходится  $\frac{1,29 \cdot 0,21}{32} =$

$= 0,0085$  кг-моля кислорода (1,29—вес 1 м<sup>3</sup> воздуха в килограммах при нормальных условиях, 0,21—весовое содержание кислорода в воздухе, 32—молекулярный вес кислорода).

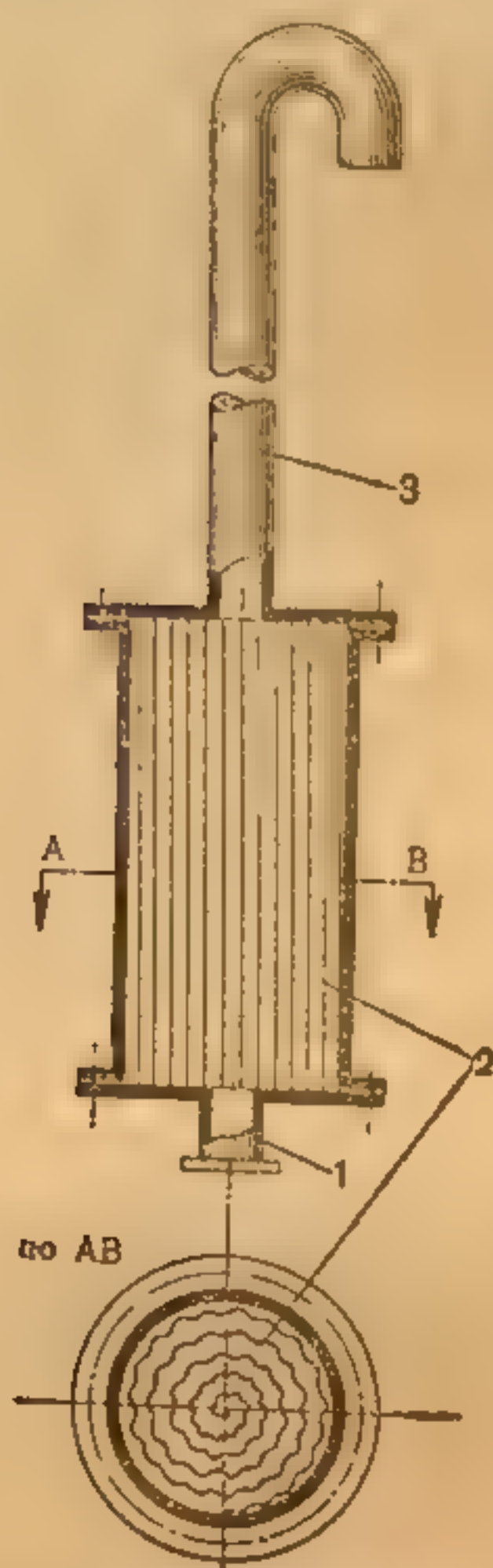


Рис. 24. Огневзрыво-преградитель.

1—штуцер для присоединения к воздушной линии от аппарата; 2—спирально свернутая гофрированная латунная лента; 3—вывод воздушной линии наружу.

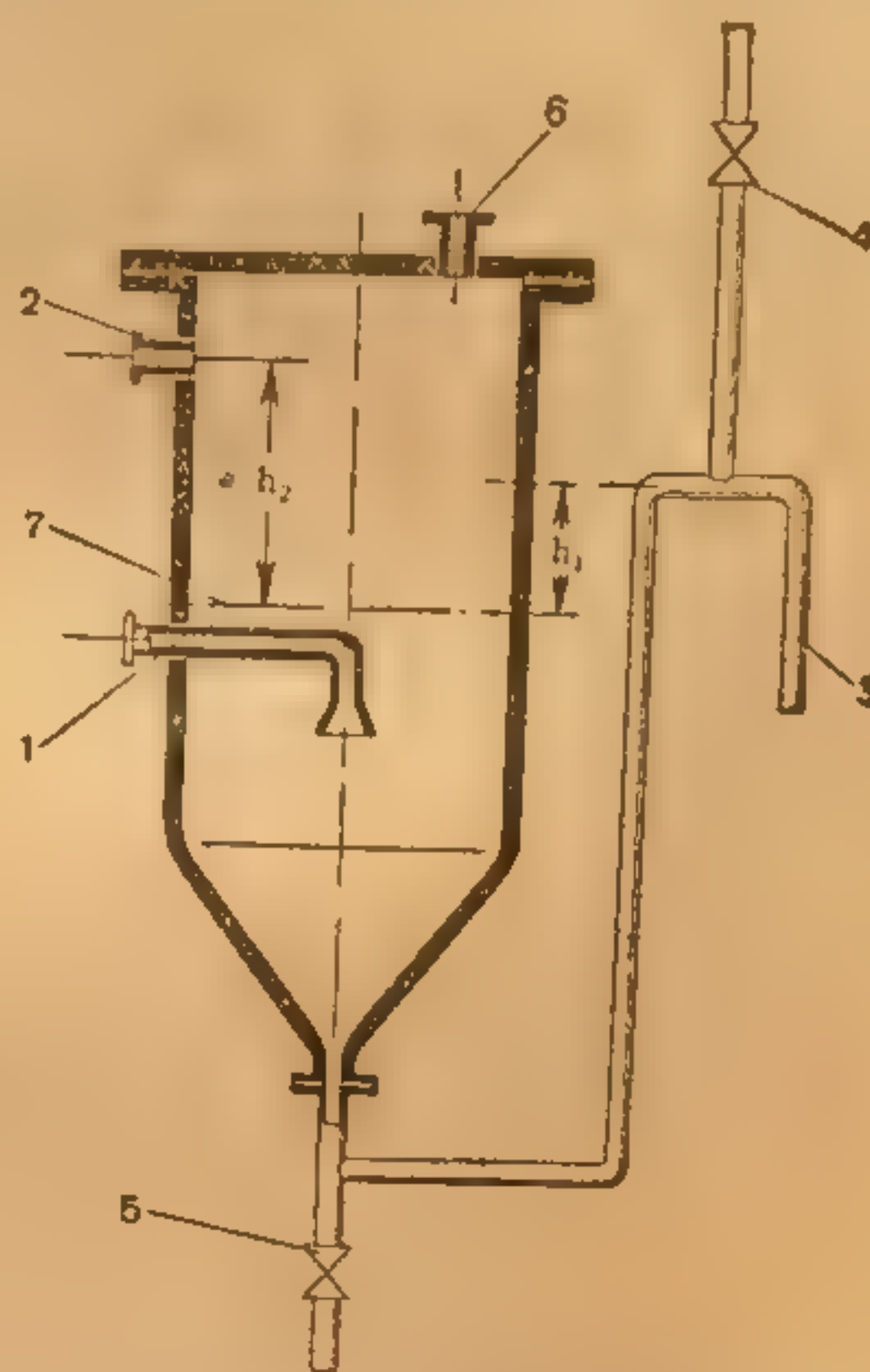


Рис. 25. Флорентийский сосуд.

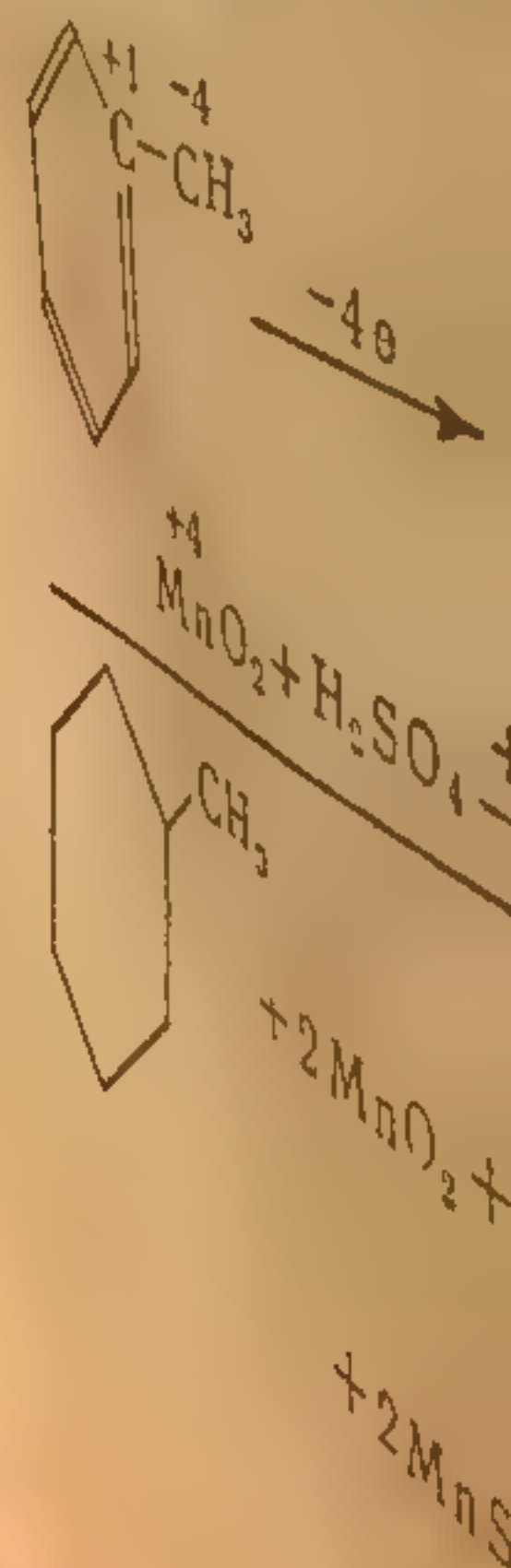
1—ввод эмульсии; 2—слив легкой жидкости; 3—слив тяжелой жидкости; 4—кран для прерывания сифона; 5—кран для опораживания; 6—штуцер для воздушной линии; 7—уровень раздела жидкостей.

Таким образом, содержание кислорода в реакционной смеси ниже теоретически необходимого. Тем не менее одновременно с окислением метильной группы до альдегидной идет побочная реакция полного сгорания части толуола до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  по уравнению:



Большая же часть толуола «проскакивает» через слой катализатора в неизменном виде.

Бензальдегид плохо растворим в воде, его отгоняют из того же раствора. Из холодильника конденсат бензальдегид отделяется от воды. Температура плавления — 26°С, температура кипения — 172°С, плотность 1,05. § 7. Производство бензальдегида. Окисление толуола в бензальдегид осуществляется лишь в среде серной кислоты, перемешивать реакционную массу большой разности удельных весов. К хорошо перемешиваемой смеси постепенно присыпают катализатор. Протекает реакция:





В результате реакции около 3,5% толуола превращается в бензальдегид, около 64% исходного толуола остается в неизменном виде и, следовательно, около трети взятого толуола сгорает.

Несмотря на эти недостатки, данный способ получения бензальдегида наиболее экономичен, так как отсутствуют затраты на окислитель и получается очень чистый продукт. Попытка уменьшить количество сгораемого толуола путем уменьшения температуры катализатора приводит к тому, что слишком малый процент толуола превращается в бензальдегид, что экономически невыгодно.

Полученная при реакции смесь паров и газов поступает в холодильник, где большая часть толуола, бензальдегида и воды конденсируется. Оставшийся газ пропускается через промывной аппарат с водой, после чего выпускается в атмосферу.

Конденсат и промывная вода поступают в непрерывно действующий разделитель (флорентийский сосуд), где смесь толуола с бензальдегидом отделяется от воды, которая выпускается в трап (рис. 25).

Бензальдегидно-толуольная смесь обрабатывается в аппарате с мешалкой раствором бисульфита, с которым бензальдегид дает растворимое в воде бисульфитное соединение.

Верхний толуольный слой отделяется и снова идет на окисление, а нижний бисульфитный слой загружается в аппарат для обработки содой, причем бензальдегид выделяется в свободном состоянии.

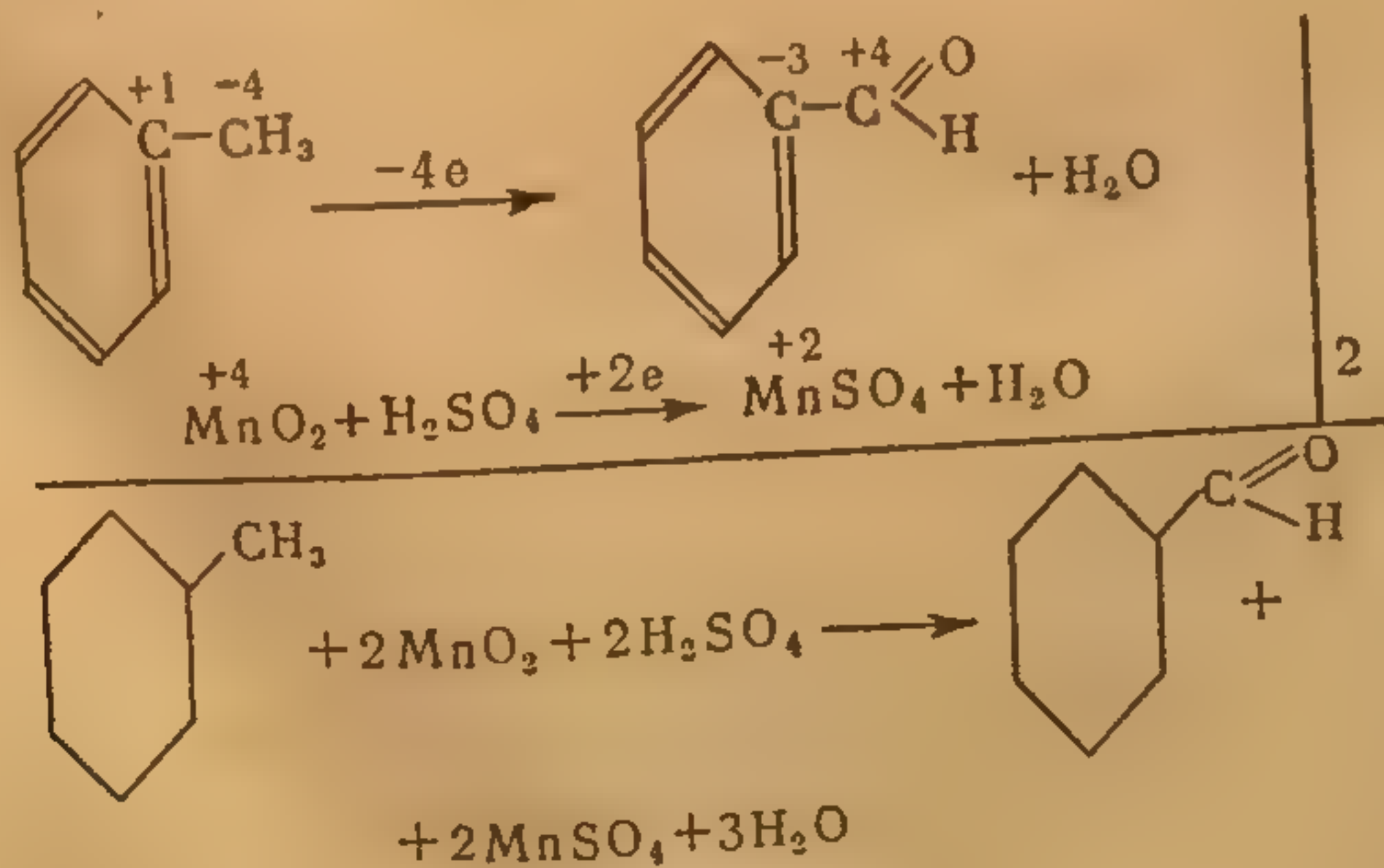
Так как бензальдегид плохо отслаивается от водного сульфитного раствора, его отгоняют из того же аппарата острым паром.

Из холодильника конденсат поступает во флорентийский сосуд, где бензальдегид отделяется от воды. Бензальдегид имеет следующие константы: температура плавления  $-26^{\circ}$ , температура кипения  $179^{\circ}$ , удельный вес 1,05.

§ 7. Производство бензальдегида окислением толуола двуокисью марганца. Окисление толуола в бензальдегид двуокисью марганца может осуществляться лишь в среде серной кислоты. Поэтому необходимо интенсивно перемешивать реакционную массу во избежание расслаивания ее вследствие большой разности удельных весов толуола и серной кислоты.

К хорошо перемешиваемой смеси толуола и 65% серной кислоты, нагретой до  $70^{\circ}$ , постепенно присыпают сухую двуокись марганца.

Протекает реакция:





При составлении вышеприведенного уравнения исходят из того, что число электронов, отдаваемых окисляющимся веществом, т. е. толуолом, равно числу электронов, принимаемых окислителем, т. е. двуокисью марганца. Таким образом, составление уравнения реакции заключается в нахождении коэффициентов, уравнивающих количества обмениваемых электронов.

Последовательность расчета:

1. Составляют схему превращения исходного вещества с указанием зарядов атома углерода реагирующей группы и примыкающего к ней атома углерода молекулы и указывают количество перемещающихся, т. е. теряемых, электронов (см. § 2).

2. Составляют схему превращения окислителя с указанием заряда атома, меняющегося в результате реакции свою валентность, и указывают количество перемещающихся, т. е. приобретаемых, электронов (см. § 3).

3. Каждую схему уравнивают в отношении водорода.

4. Проставляют справа коэффициенты, уравнивающие количества перемещающихся электронов.

5. Производят (в уме) умножение на найденные коэффициенты, а также необходимые сокращения, и под чертой выписывают окончательное результирующее уравнение реакции, которое следует проверить стехиометрически.

Процесс заканчивают, когда еще примерно 50% загруженного толуола остается неизменным, причем около 40% толуола превращается в бензальдегид и около 10% теряется в виде смолы, бензойной кислоты и вследствие испарения. Таким образом, выход бензальдегида составляет около 80% на затраченный толуол. Более полное использование загруженного толуола приводит к понижению выхода на израсходованный толуол. По окончании процесса окисления в реакционную массу пропускают сстрый пар, с которым отгоняется смесь толуола с бензальдегидом. Полученный водный толуольно-бензальдегидный отгон перерабатывают дальше по предыдущему способу.

Остаток реакционной массы после отгонки частично используется на получение реактивного сернокислого марганца.

Этот метод дает лучшие выходы бензальдегида, но требует расхода серной кислоты и хорошей «осажденной» двуокиси марганца, которая весьма дефицитна (получается как отход при окислении перманганатом). Кроме того, в качестве отхода получается большое количество серной кислоты в смеси с сернокислым марганцем, не имеющей сбыта.

§ 8. Получение карбоновых кислот. Для образования карбоксильной группы окислением первичной спиртовой, альдегидной или метильной группы (см. § 4) необходимы более энергичные окислители, т. е. перманганат или хромпик (см. § 3).

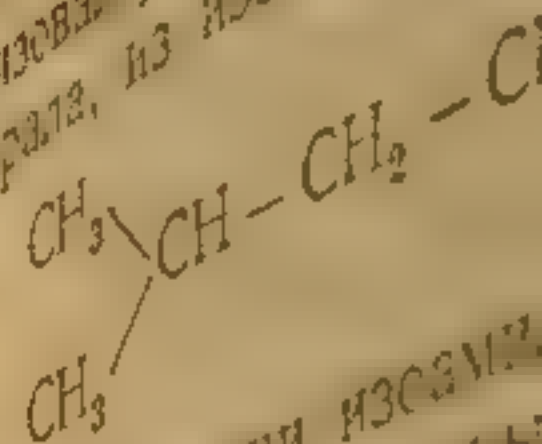
По экономическим соображениям применяется преимущественно хромпик с серной кислотой, причем получающаяся карбоновая кислота образуется в свободном состоянии обычно либо в виде малорастворимой несмешивающейся с водой жидкости, либо в форме твердых образований—так называемых гранул.

Для очистки от примесей хромовых солей гранулы отфильтровывают от раствора квасцов и обрабатывают раствором соды. При этом карбоновая кислота переходит в растворимую натриевую соль, а хромовые соли образуют нерастворимый гидрат окиси хрома. После фильтрации от гидрата окиси хрома карбоновую кислоту выделяют из раствора подкислением соляной кислотой и отфильтровывают.

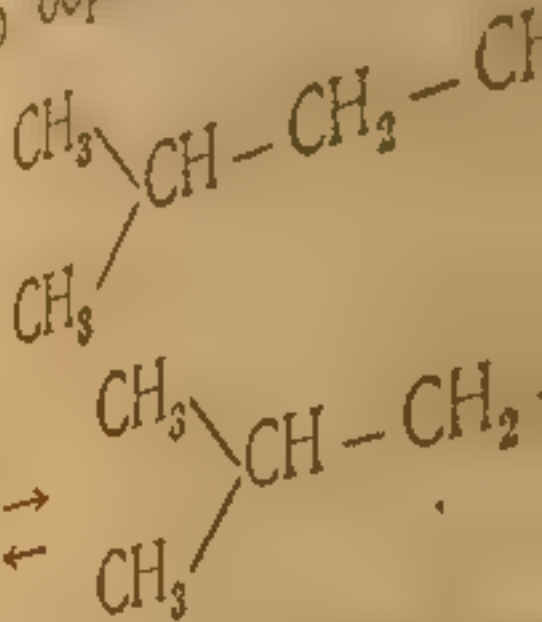
В тех случаях, когда по тем или иным причинам окисление необходимо проводить в щелочной среде, применяют перманганат в водном растворе. Получающаяся при этом карбоновая кислота непосредственно образует растворимую калиевую соль и выделяется из фильтрата, после отделения двуокиси марганца, подкислением соляной кислотой.

§ 9. Производство изовалериановой кислоты. Примером окисления первичной спиртовой группы в карбоксильную может служить производ-

ство изовалериановой кислоты  
бромурала, из изовалериановой кислоты



При окислении изовалериановой кислоты образуется сложная молекула



Поэтому окисление изовалериановой кислоты в щелочной среде.

Уравнение реакции, см. § 7), выглядит так:

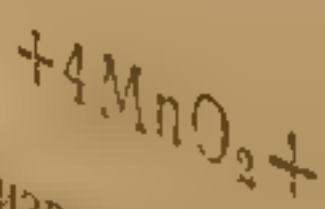
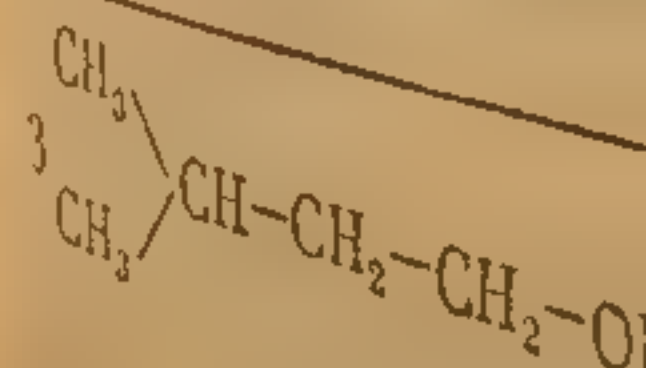
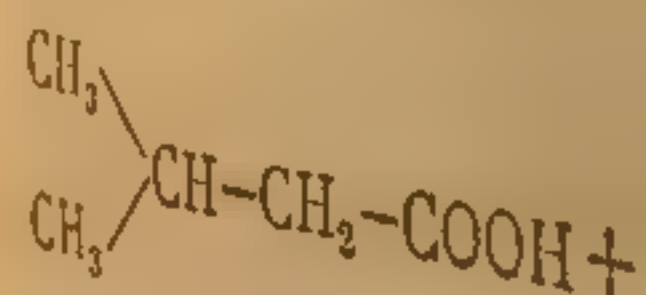
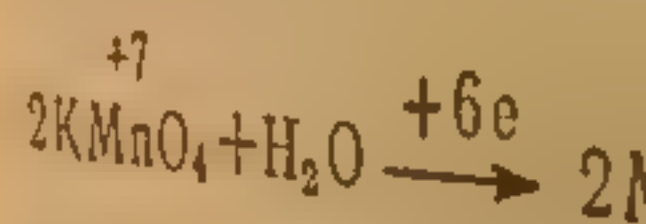
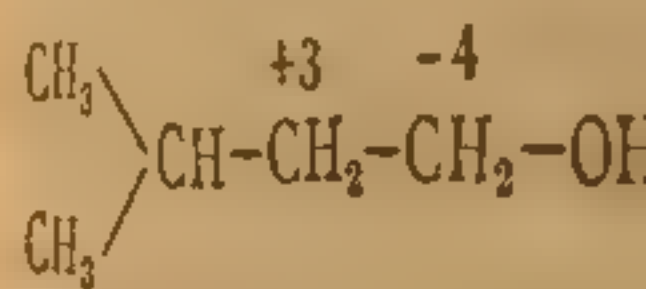
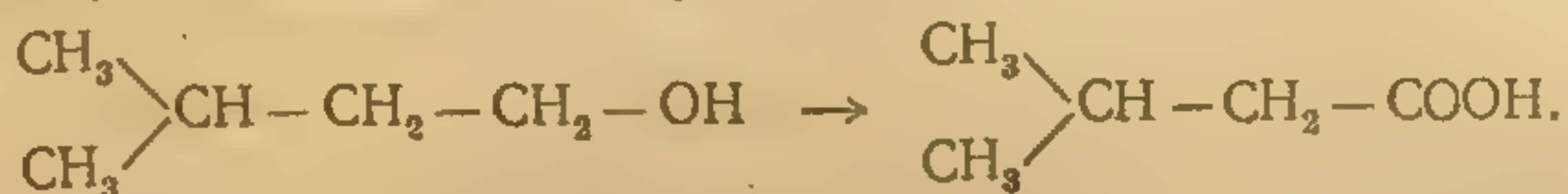


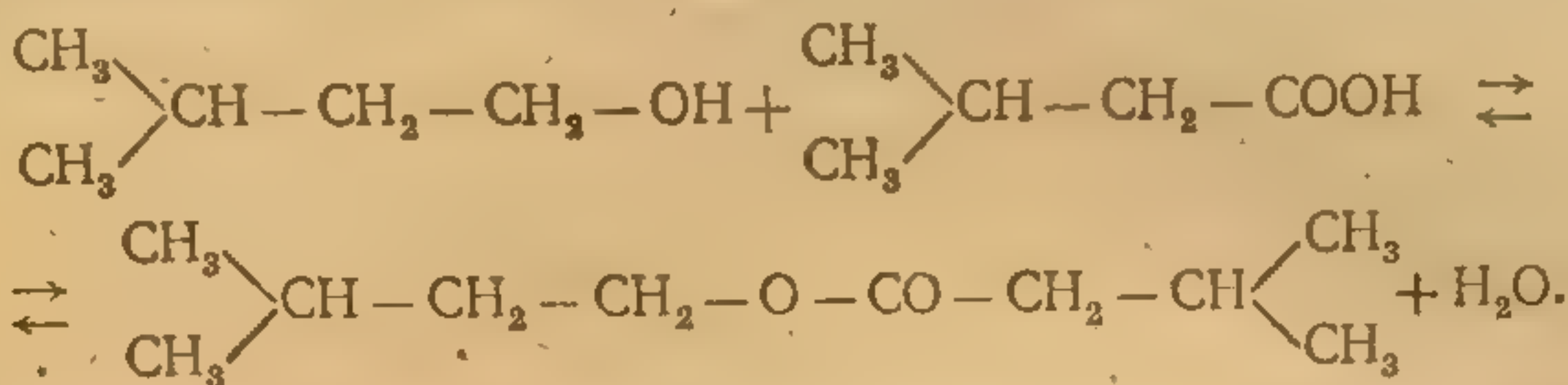
Схема производства изовалериановой кислоты. Процесс проводят в стадии гомогенизации. Вначале готовят раствор перманганата калия в воде, который добавляют к раствору изовалериановой кислоты. После прибавления перманганата калия смесь выдерживают 2 часа, затем добавляют соляную кислоту и фильтруют, а затем подкисляют.



ство изовалериановой кислоты, являющейся полупродуктом для синтеза бромурала, из изоамилового спирта брожения:



При окислении изоамилового спирта хромпиком в кислой среде частично образуется сложный изоамилово-изовалериановый эфир:



Поэтому окисление изоамилового спирта производят перманганатом в щелочной среде.

Уравнение реакции, составленное с применением изложенной выше методологии (см. § 7), выразится следующим образом:

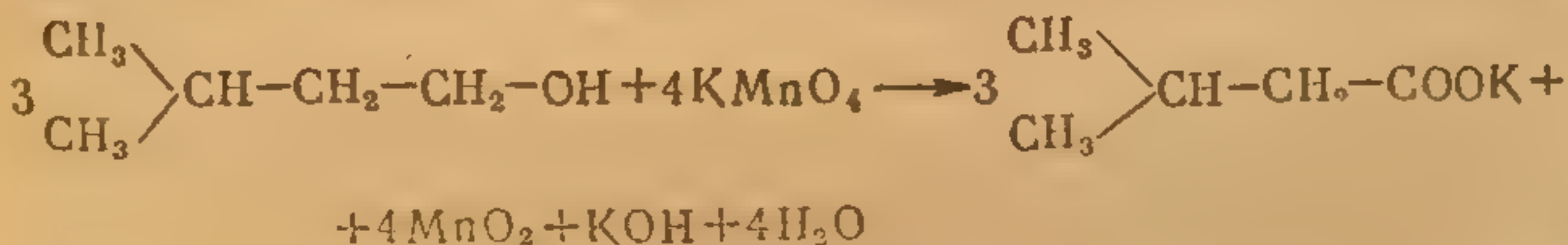
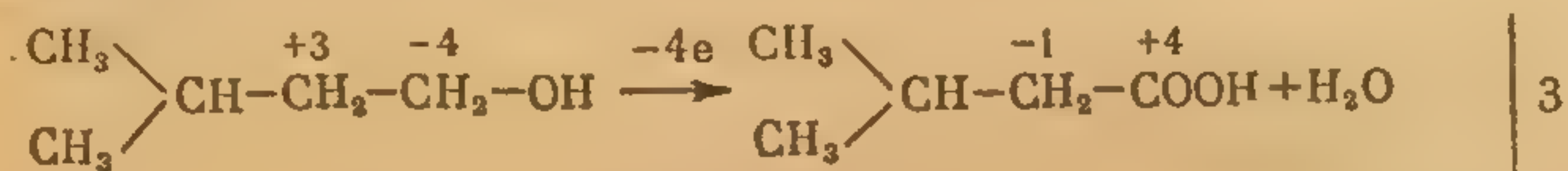


Схема производства изовалериановой кислоты представлена на рис. 26.

Процесс проводят в стальном аппарате с мешалкой и рубашкой для охлаждения рассолом из холодильной машины. Предварительно в аппарате готовят раствор перманганата, а затем медленно приливают из мерника изоамиловый спирт, который представляет собой не смешивающуюся с водой маслянистую жидкость удельного веса 0,810. Температура реакционной массы не должна превышать 20°, поэтому спуск изоамилового спирта длится несколько часов, в зависимости от интенсивности охлаждения.

После прибавления изоамилового спирта дают выдержку в течение 2 часов, затем реакционную массу перекачивают через друк-фильтр в выпарной аппарат. Осадок двуокиси марганца на друк-фильтре промывают водой и промывную воду присоединяют к основному фильтрату. Осажденная двуокись марганца используется как окислитель.

Фильтрат, содержащий калиевую соль изовалериановой кислоты, упаривают, а затем подкисляют соляной кислотой, причем выделяется



свободная изовалериановая кислота, которая всплывает в виде маслянистого слоя (удельный вес 0,942).

После отстаивания верхний слой изовалериановой кислоты отделяют, сушат прокаленным сернокислым натрием и перегоняют в вакууме (температура кипения изовалериановой кислоты при атмосферном давлении 176°).

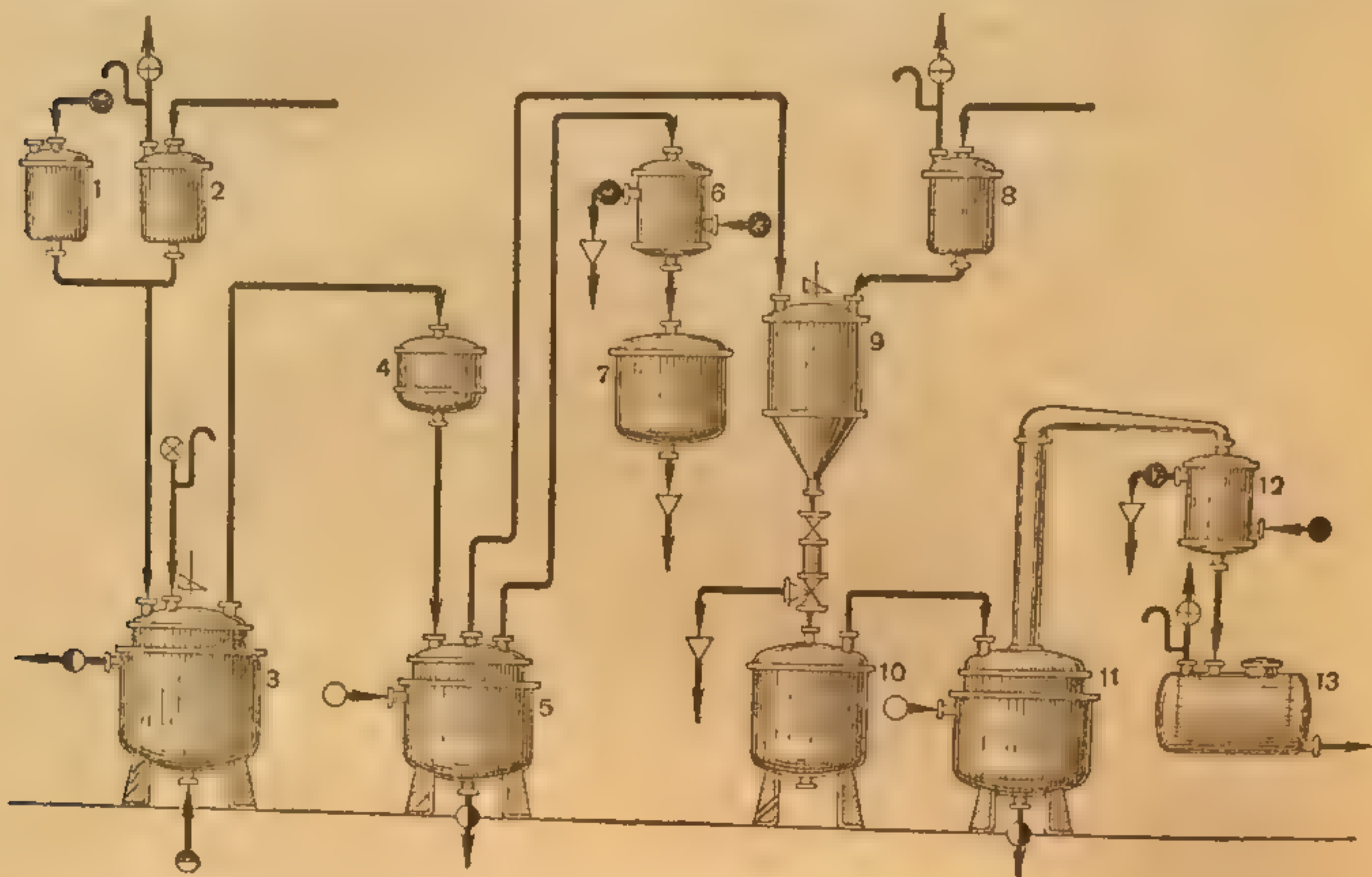


Рис. 26. Схема производства изовалериановой кислоты.

1 — мерник для воды; 2 — мерник для изоамилового спирта; 3 — окислитель; 4 — друк-фильтр; 5 — выпарной аппарат; 6 — конденсатор; 7 — приемник отгона; 8 — мерник для кислоты; 9 — выделитель; 10 — приемник-осушитель изовалериановой кислоты; 11 — вакуумперегонный аппарат; 12 — конденсатор; 13 — вакуумприемник.

**§ 10. Производство пара-нитробензойной кислоты.** Получение пара-нитробензойной кислоты окислением пара-нитротолуола является примером комбинированного окисления хромпиком и перманганатом.

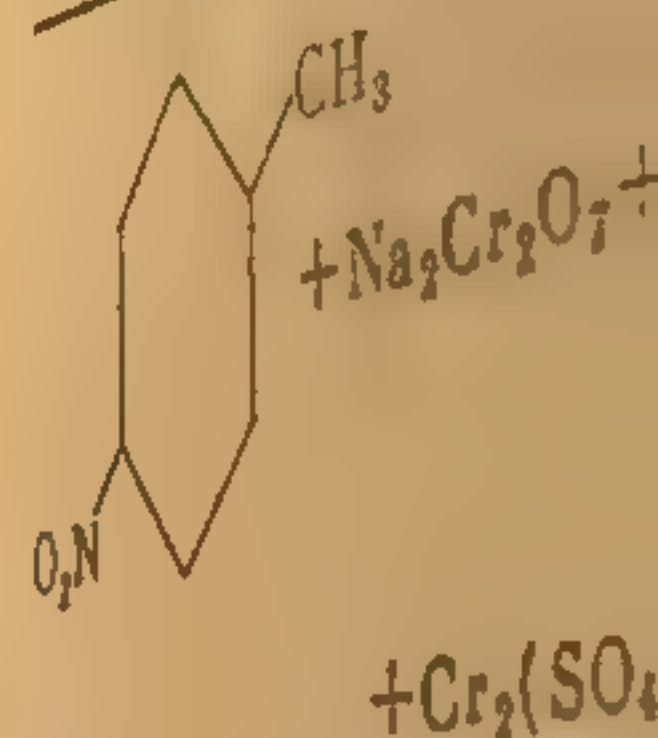
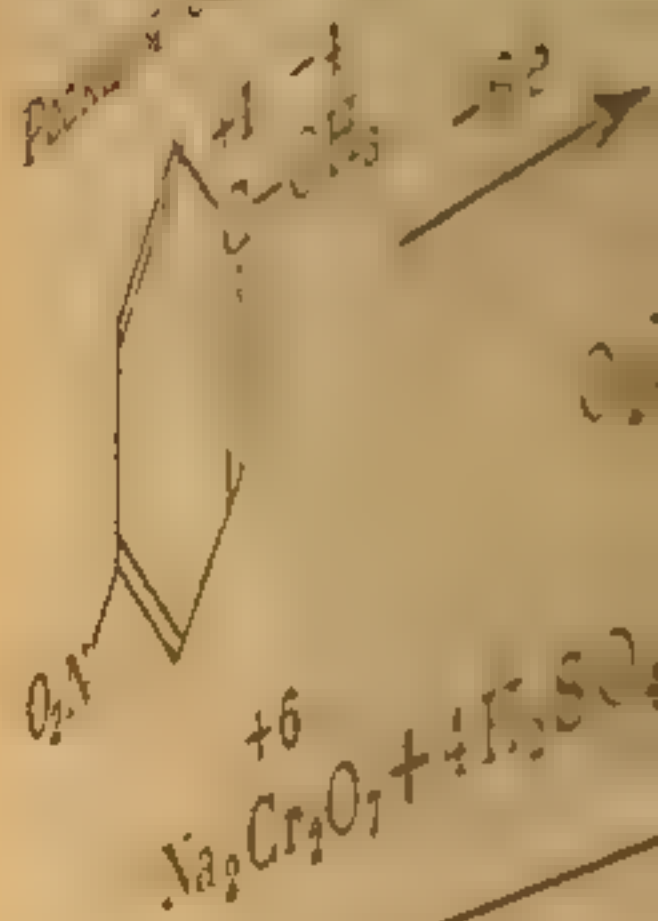
Исходный пара-нитротолуол — твердое вещество с температурой плавления 57°. Окисление его производят при температуре около 60°, т. е. в расплавленном состоянии.

Пара-нитротолуол загружают в гомогенно освинцованный аппарат с мешалкой и паро-водяной рубашкой, в который предварительно заливают 77% серную кислоту, и полученную смесь нагревают до 60°. Пара-нитротолуол плавится и эмульгируется в серной кислоте.

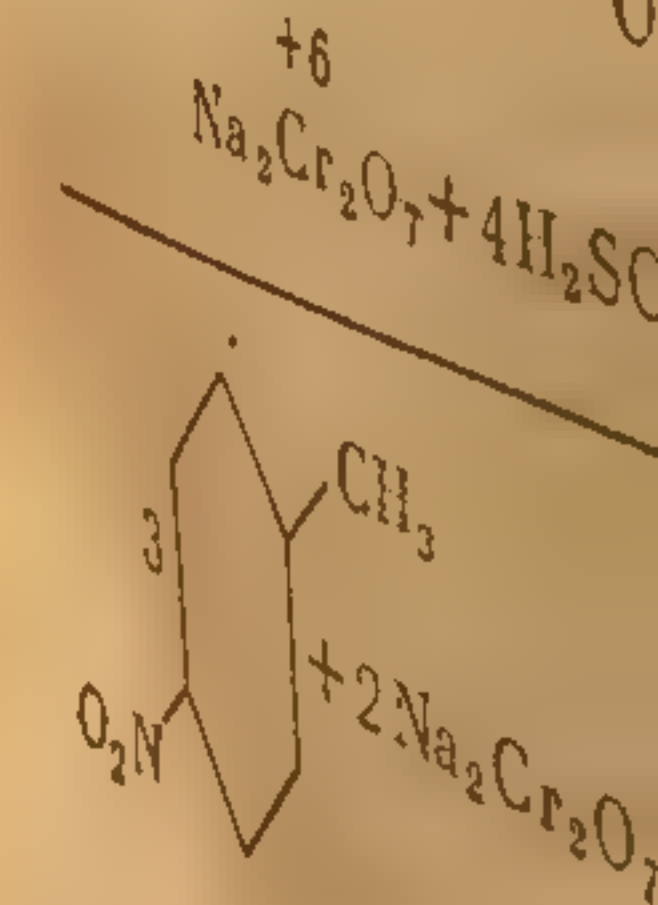
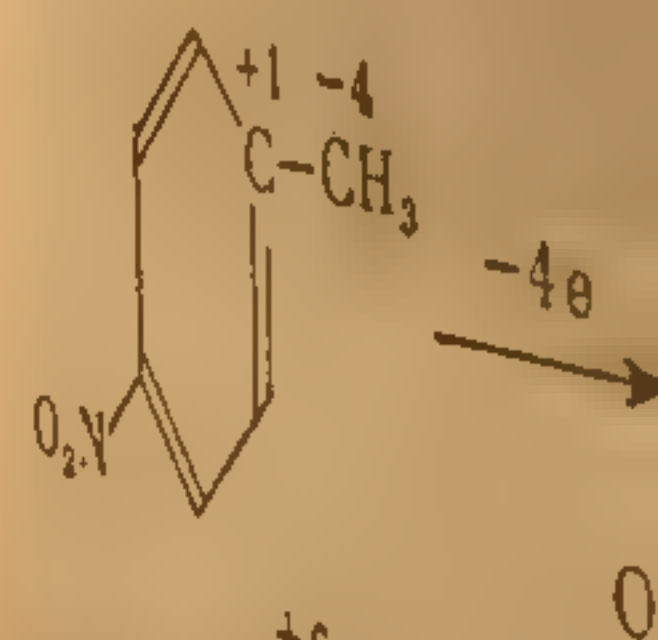
Затем в аппарат добавляют попеременно концентрированный раствор хромпика и купоросное масло.

Скорость прибавления этих реагентов регулируют интенсивностью охлаждения, так как температура реакционной массы не должна превышать 63°.

В этих условиях пара-нитротолуол окисляется в пара-нитробензойную кислоту, причем окислительный процесс наиболее интенсивно идет с поверхности каплей расплавленного нитротолуола, которые покрываются коркой пара-нитробензойной кислоты, представляющей собой твердое вещество (температура плавления 238°).



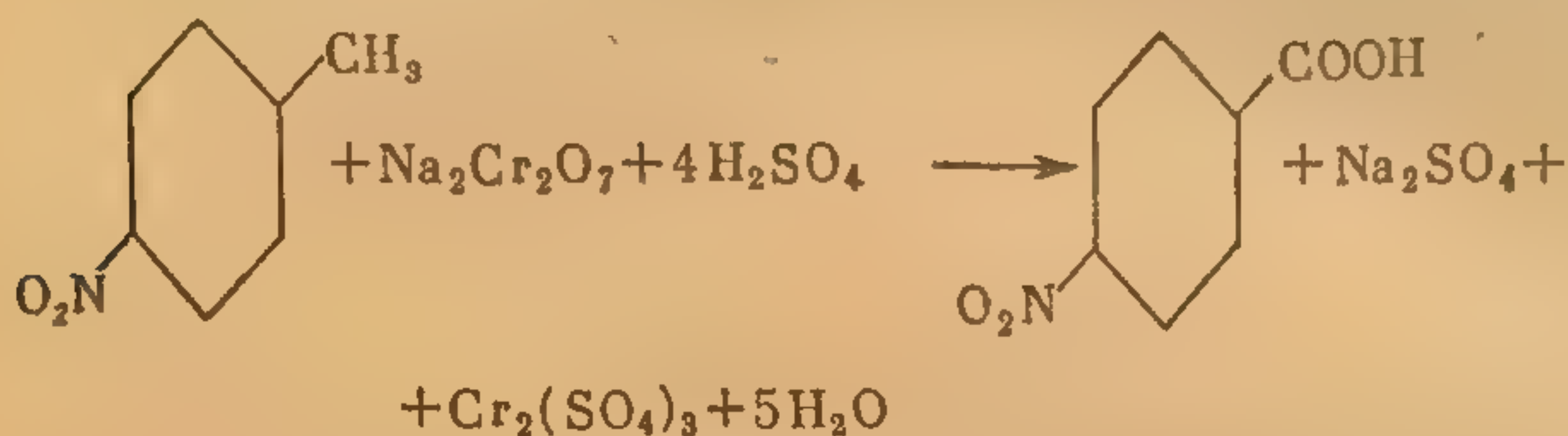
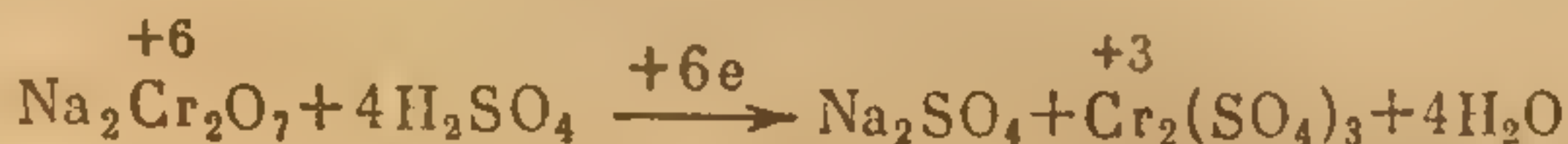
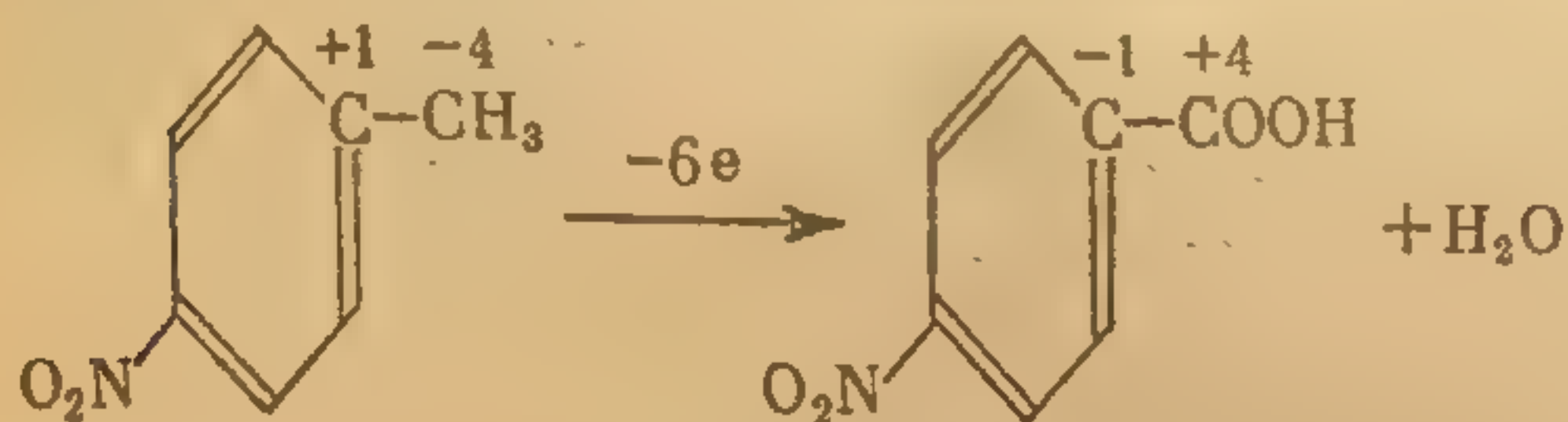
По мере хода процесса капля гранулы, в середину которой вследствие этого внутри гранулы лишь до степени образования реакции:



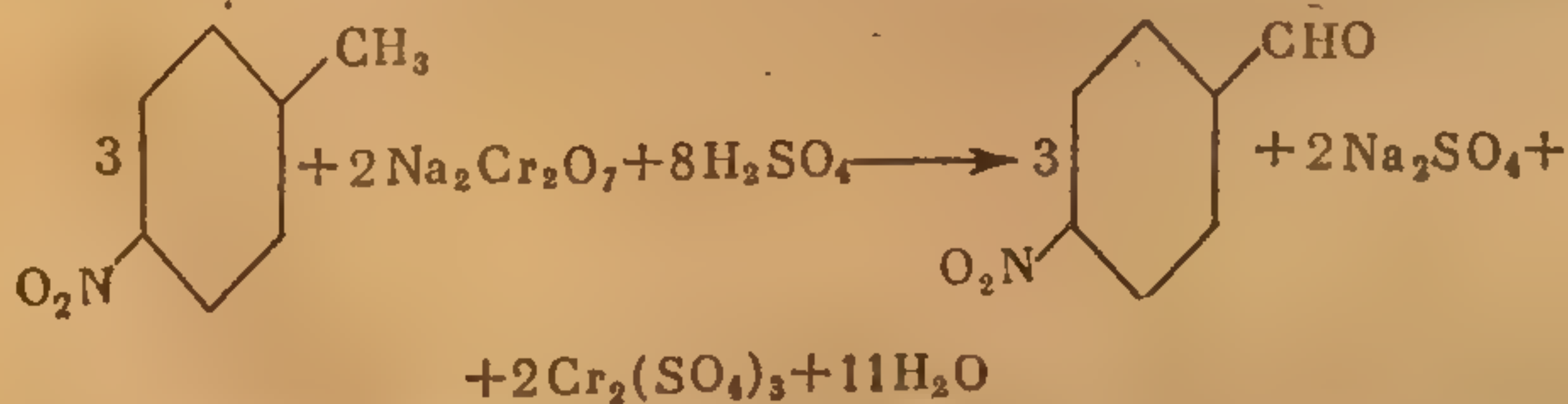
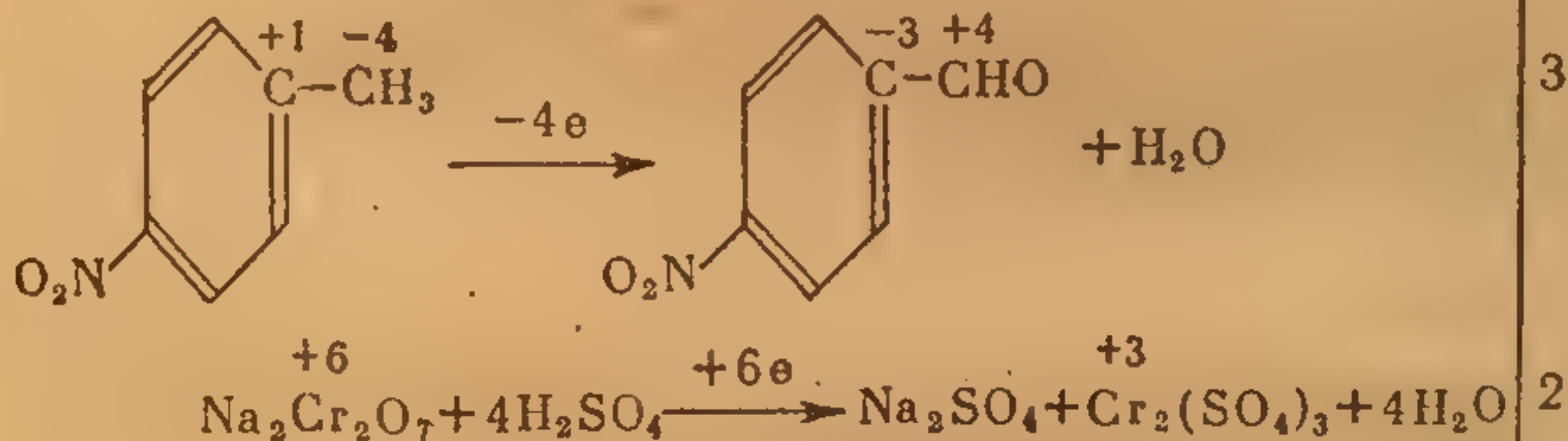
Пара-нитробензойная кислота, температура плавления 108°, твердый пара-нитробензойный ангидрид, чтобы произвести доокисление пара-нитробензойной кислоты и хромовых соединений предварительно заливают



Реакция окисления идет по уравнению:



По мере хода процесса капли пара-нитротолуола превращаются в твердые гранулы, в середину которых окислительная смесь проникает слабо. Вследствие этого внутри гранул окисление проходит не полностью, а лишь до степени образования пара-нитробензальдегида по уравнению реакции:



Пара-нитробензальдегид, представляющий собой твердое вещество с температурой плавления 106°, оказывается заключенным внутри гранул твердой пара-нитробензойной кислоты.

Чтобы произвести доокисление пара-нитробензальдегида, гранулы технической пара-нитробензойной кислоты отфильтровывают, отмывают от серной кислоты и хромовых квасцов и загружают в стальной аппарат, в который предварительно заливают раствор соды. Гранулы растворяются с обра-

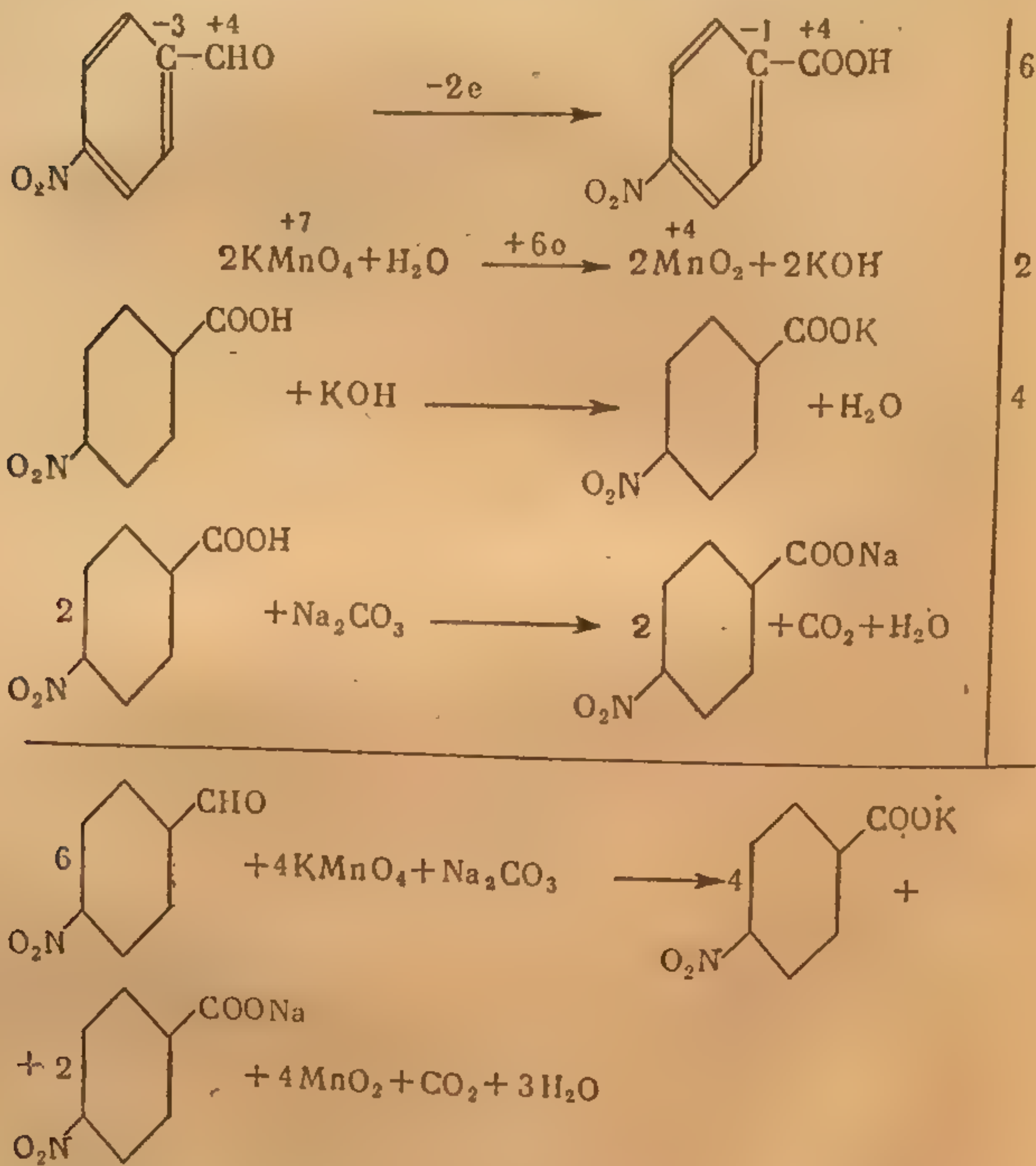


зованием натриевой соли пара-нитробензойной кислоты, а содержащийся в них пара-нитробензальдегид выпадает в виде мелкого осадка, который суспендируется в содовом растворе работающей мешалкой.

Полученную суспензию нагревают до 80—85° и к ней постепенно добавляют раствор перманганата калия до появления не исчезающего фиолетового окрашивания.

Происходит реакция окисления пара-нитробензальдегида в пара-нитробензойную кислоту, которая образует с реакционной щелочью калиевую, а с содой—натриевую соли, переходящие в раствор.

Эти реакции выражаются уравнениями:



По окончании процесса доокисления реакционную массу отфильтровывают от двуокиси марганца. Фильтрат, содержащий растворенные соли пара-нитробензойной кислоты, подкисляют и выпадающий при этом нерастворимый в воде осадок свободной пара-нитробензойной кислоты отфильтровывают, промывают и сушат.

§ 11. Окисление...  
вещества...  
в воде...  
содержащий...  
фталевую...  
кислоту...  
содержащий...  
содержащий...  
содержащий...  
содержащий...

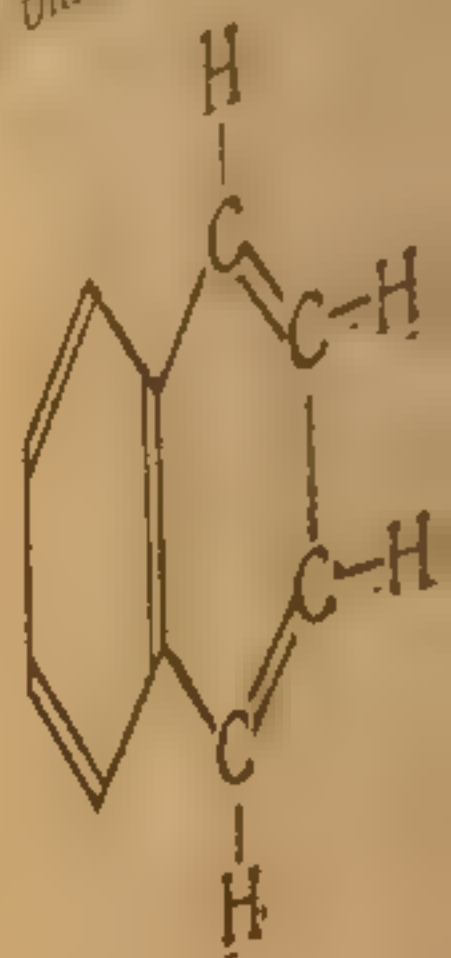


Схема производства фталата  
Для получения фталового  
нафталина (температура плавл  
воздух. Полученная таким об  
стужает в трубчатку, наполне  
в свинцовую баню.  
Окисление проводится п  
тально степень нагрева бан  
и соотношением в ней колич  
регрессивное может быть  
ствующих приборов.  
По выходе из контакти  
в ряд приемников-конденсато  
ные капли. Пары фталового  
лическое состояние и оседаю  
Никотинская кислота,

представляющая собой 2-пи...



§ 11. Окислительные процессы с разрушением циклического скелета вещества. Примерами окислительных процессов с разрушением углеродного скелета могут служить процессы получения фталевого ангидрида и никотиновой кислоты, являющихся полупродуктами для синтеза лекарственных препаратов.

Фталевый ангидрид получается каталитическим окислением нафталина кислородом воздуха, которое сопровождается разрывом одного из нафталиновых циклов с частичным сгоранием последнего. Катализатором в этом процессе служит пятиокись ванадия ( $V_2O_5$ ).

Реакция окисления протекает по уравнению:

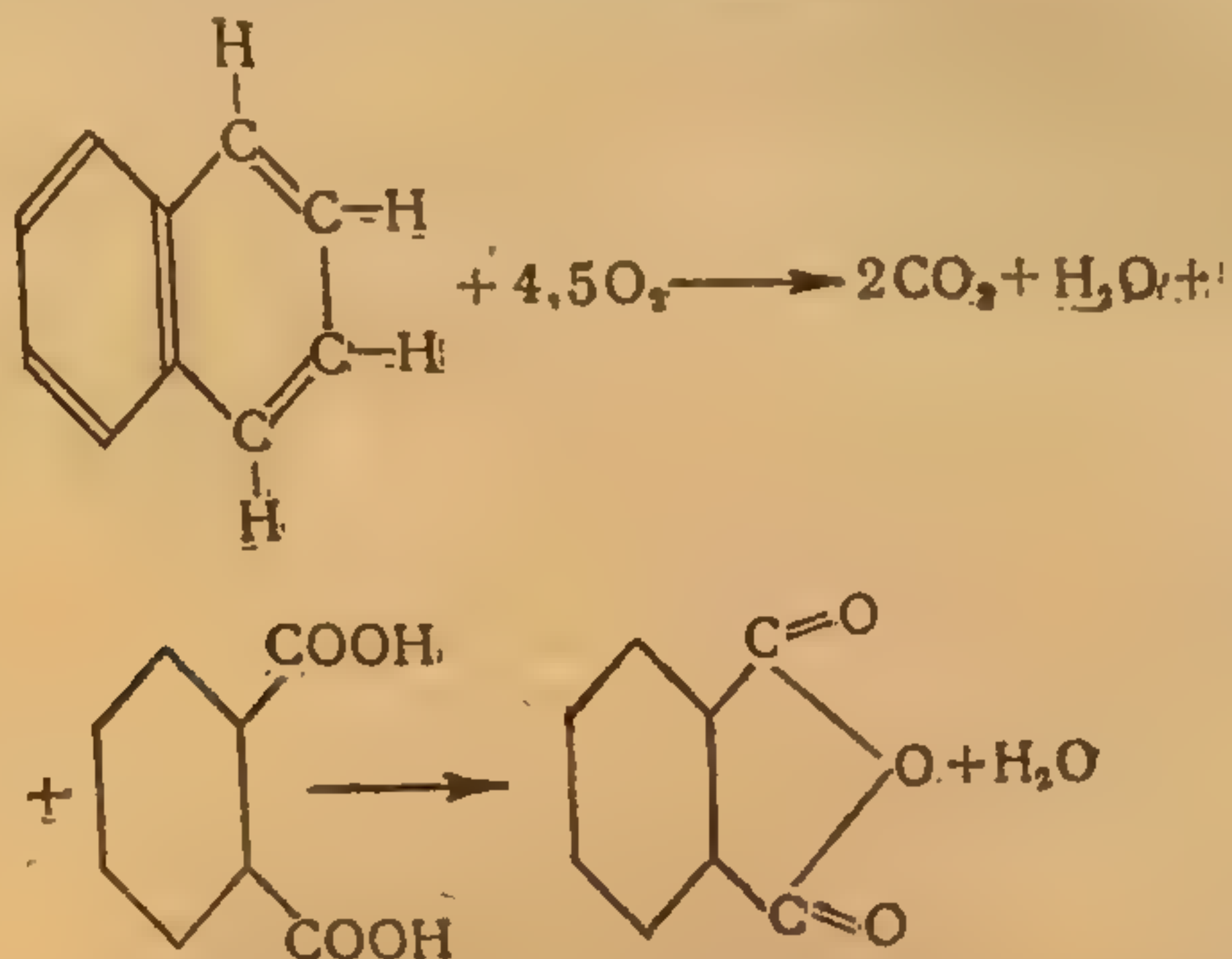


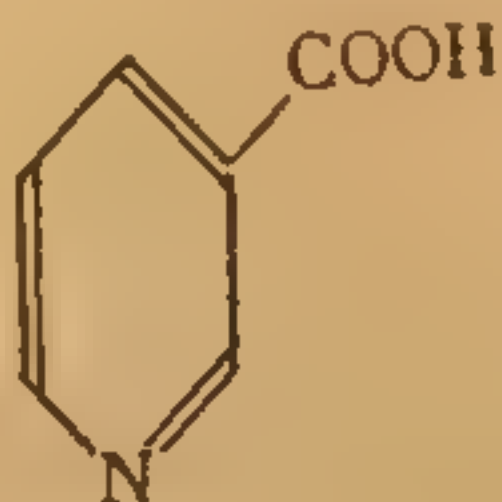
Схема производства фталевого ангидрида представлена на рис. 27.

Для получения фталевого ангидрида над поверхностью расплавленного нафталина (температура плавления  $80^\circ$ ), нагретого до  $125-130^\circ$ , продувают воздух. Полученная таким образом смесь паров нафталина с воздухом поступает в трубчатку, наполненную кусковым катализатором и помещенную в свинцовую баню.

Окисление проводится при температуре  $400-450^\circ$ , регулируемой не только степенью нагрева бани, но и скоростью продувания газовой смеси и соотношением в ней количества нафталина и кислорода воздуха. Это регулирование может быть автоматизировано применением ряда соответствующих приборов.

По выходе из контактного аппарата паро-газовая смесь поступает в ряд приемников-конденсаторов, представляющих собой большие железные камеры. Пары фталевого ангидрида, охлаждаясь, переходят в кристаллическое состояние и оседают на дно камер.

Никотиновая кислота,



представляющая собой β-пиридинкарбоновую кислоту, может быть полу-



чена окислением метильной группы соответствующего производного пиридина ( $\beta$ -пиколина):

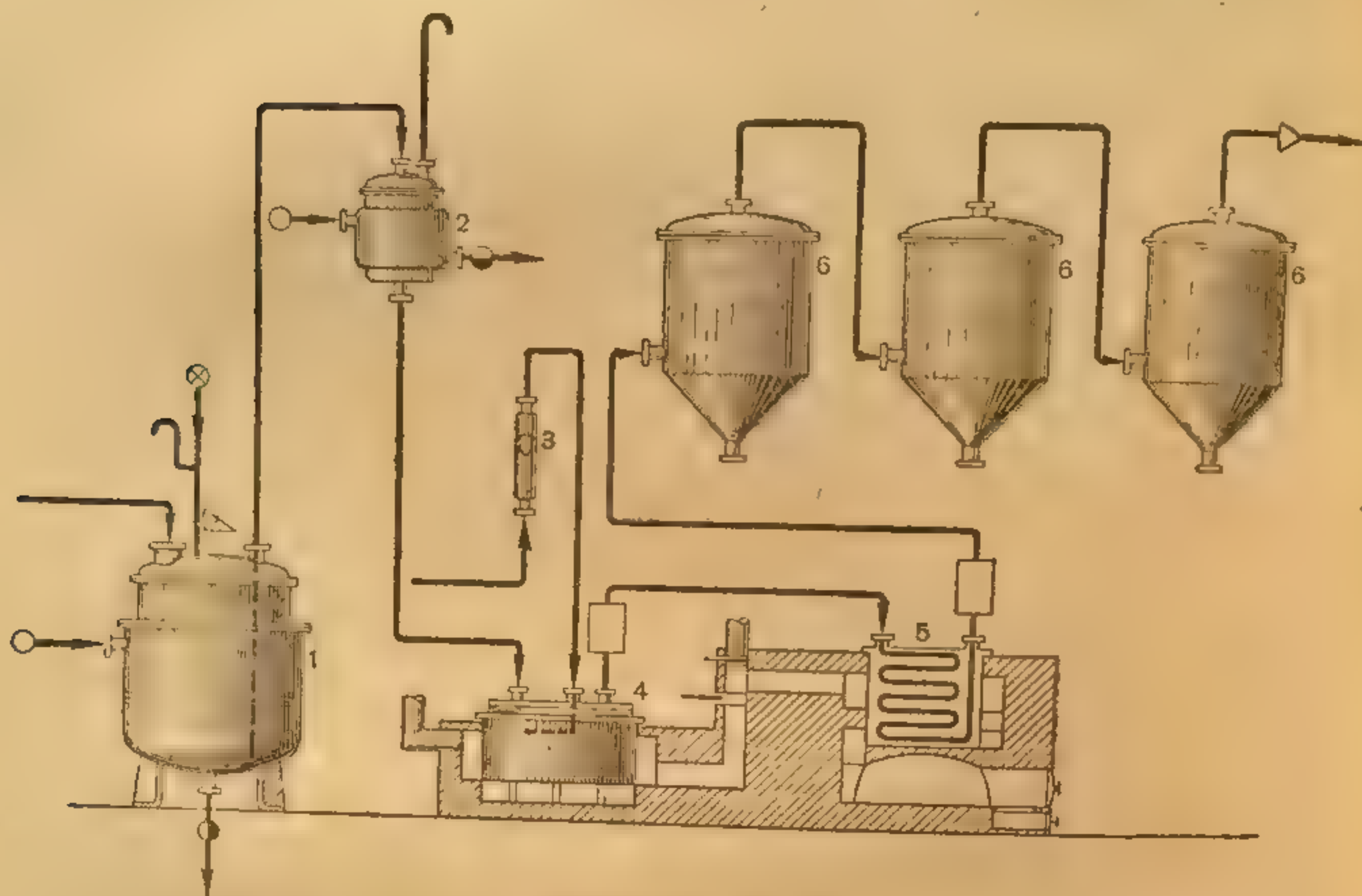
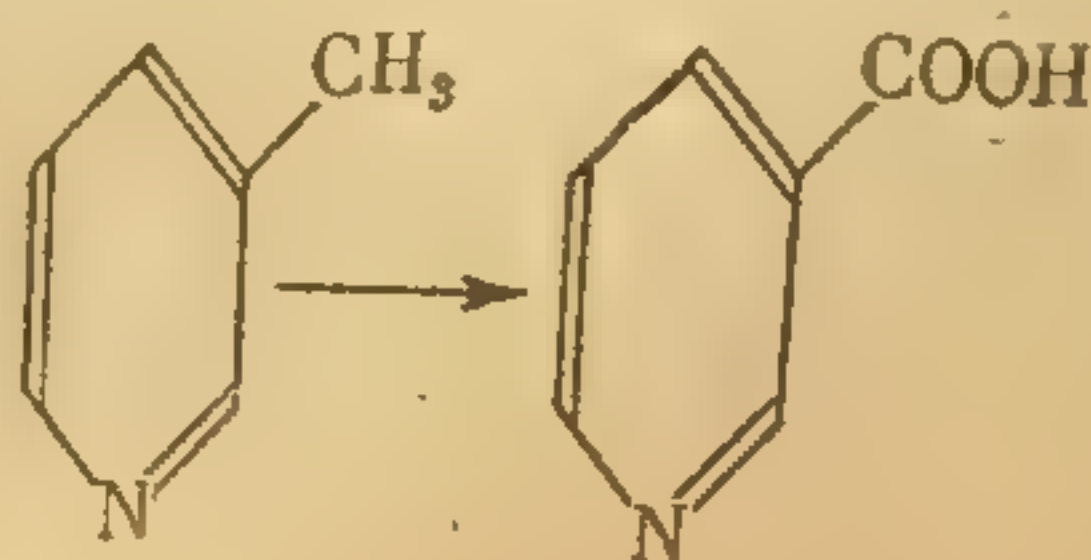
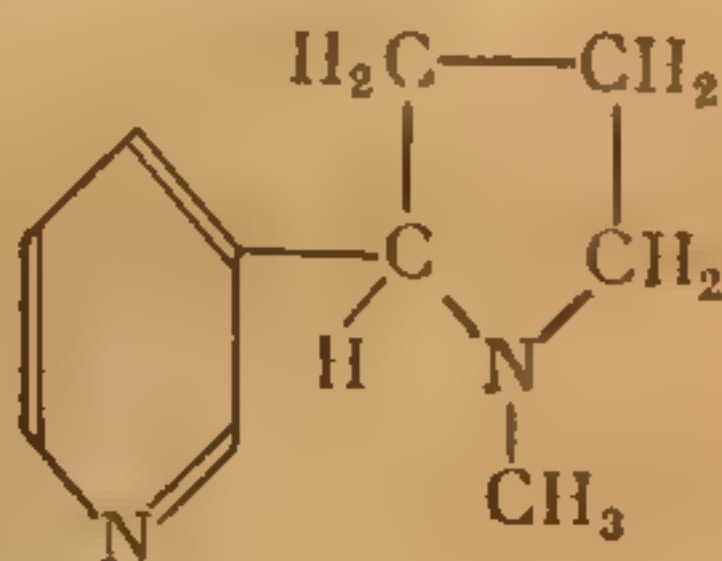


Рис. 27. Схема производства фталевого ангидрида.  
1—плавитель нафталина; 2—мерник для жидкого нафталина; 3—ротаметр для воздуха; 4—аппарат для получения смеси паров нафталина с воздухом; 5—трубчатка с катализатором в свинцовой бане; 6—конденсаторы для фталевого ангидрида.

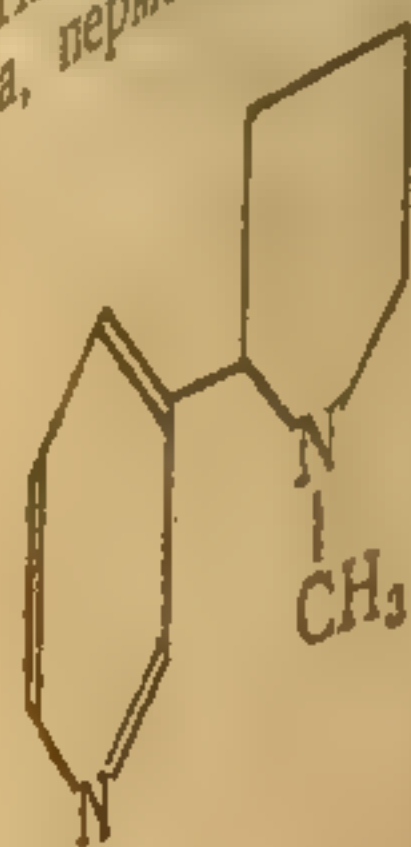
Однако гораздо более доступным сырьем для получения никотиновой кислоты является алкалоид никотин  $C_{10}H_{14}N_2$ , добываемый из табака (махорки) и имеющий следующее строение:



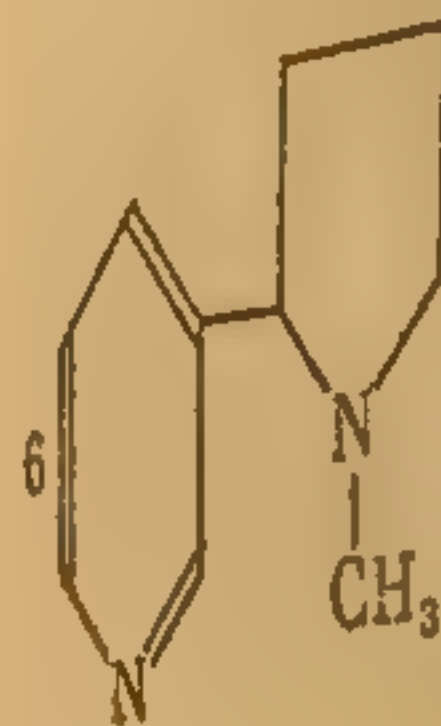
Из этой формулы видно, что никотин можно рассматривать как пиридин с заместителем в  $\beta$ -положении, состоящим из гидрированного пиррола (пирролидина), метилированного при азоте.

При воздействии на никотин самых разнообразных окислителей пирролидиновое ядро окисляется в карбоксильную группу. Выход никотино-

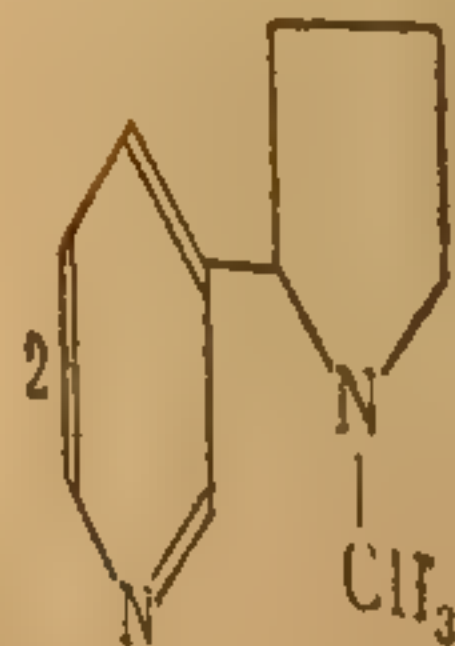
вой кислоты соответствующей от применяемого продукта реакции. Ниже даны уравнения окисления перманганатом калия.



+CH<sub>3</sub>



+4H<sub>2</sub>

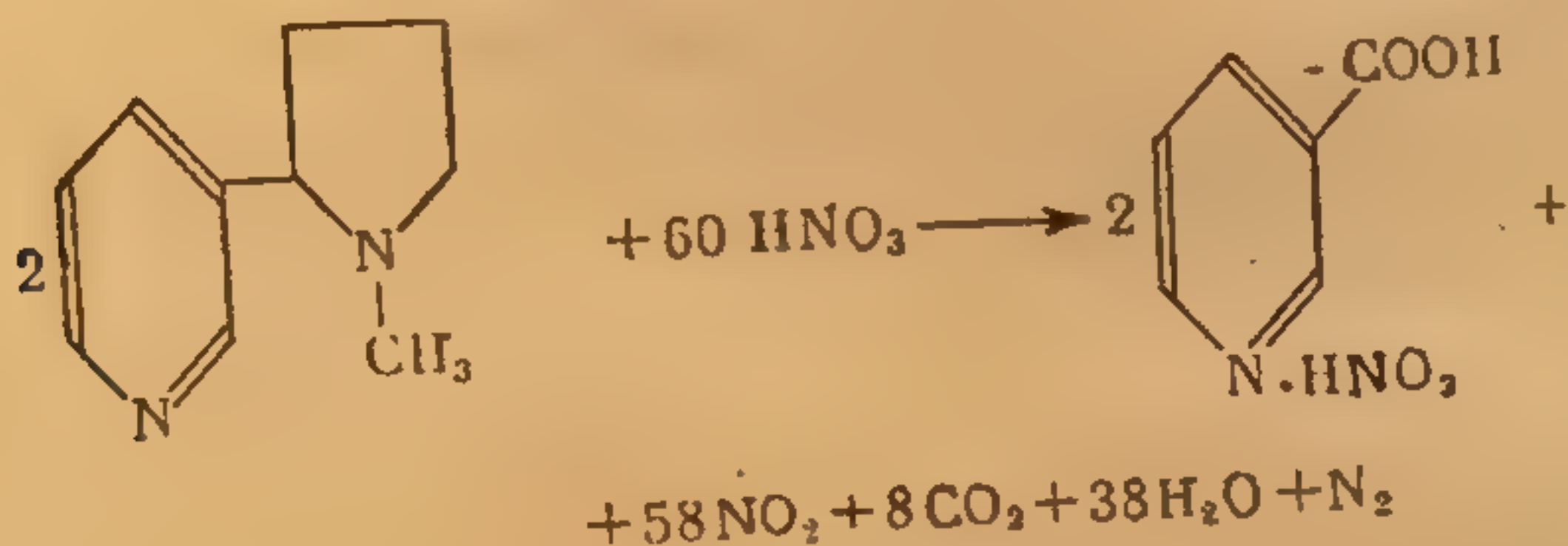
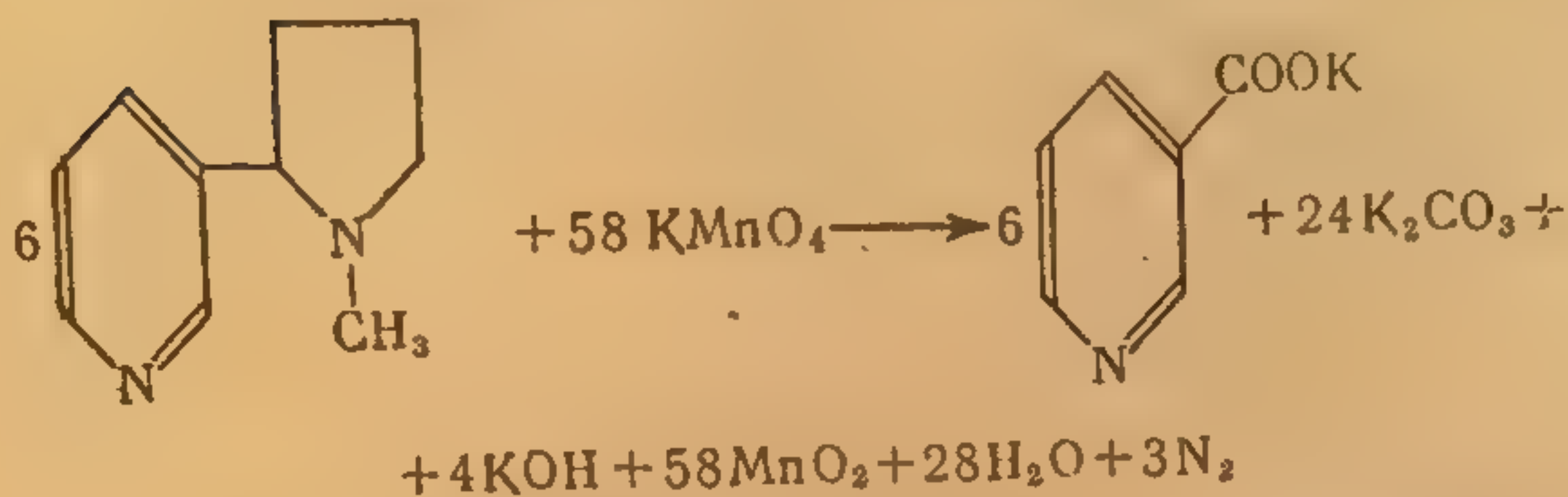
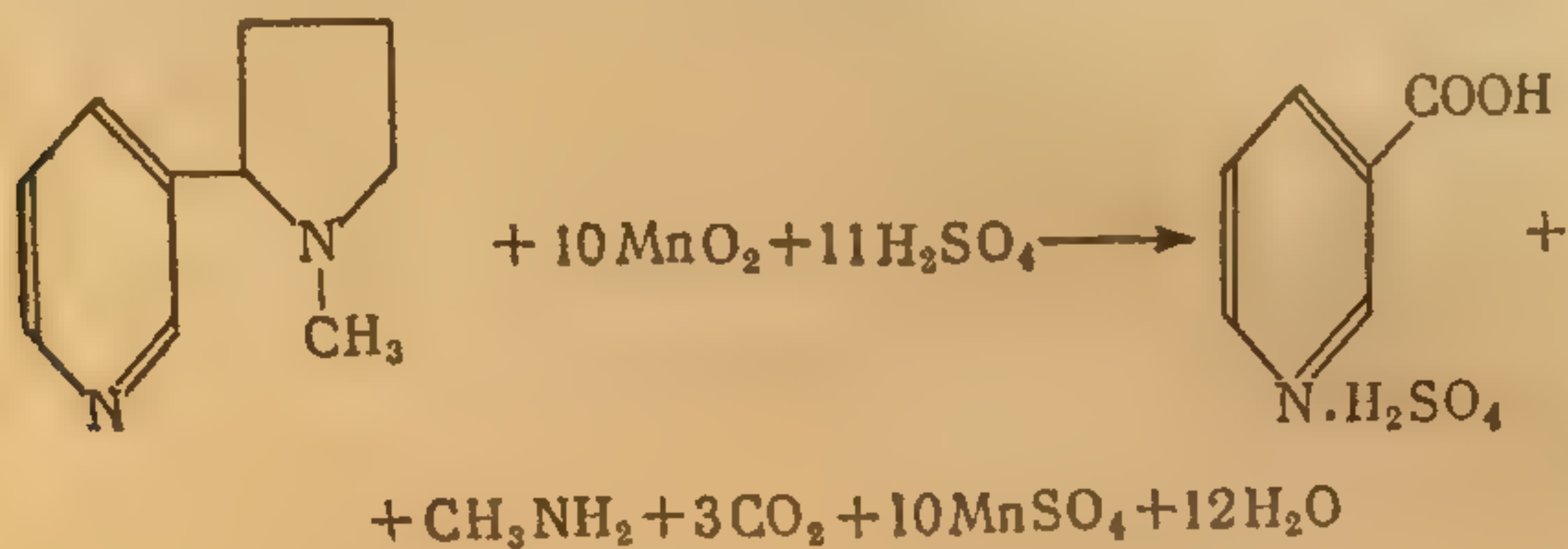


1. В чем заключается процесс окисления пиррола?
2. Почему процесс окисления пиррола происходит в  $\beta$ -положении?
3. В чем заключается процесс окисления пиррола?
4. В чем состоит окисление пиррола?
5. Каким образом происходит окисление пиррола?
6. Каковы перемещения атомов при окислении пиррола?
7. Какие окислители используются для окисления пиррола?
8. В чем заключается окисление пиррола?
9. Как производится окисление пиррола?



вой кислоты составляет около 50% от теоретического, причем, в зависимости от применяемых окислителей, получаются разнообразные побочные продукты реакции.

Ниже даны уравнения реакции окисления никотина двуокисью марганца, перманганатом калия и 60% азотной кислотой.



#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. В чем заключается процесс окисления с электронной точки зрения.
2. Почему процесс окисления должен сопровождаться одновременно протекающим процессом восстановления.
3. В чем заключается внутримолекулярный окислительно-восстановительный процесс изомеризации.
4. В чем состоит количественная сторона перемещения электронов при окислительно-восстановительных процессах.
5. Каким образом можно произвести подсчет зарядов углеродного атома в органических соединениях.
6. Каковы перемещения электронов при окислении метильной группы до альдегидной или кислотной и при окислении спиртовой группы до карбоксильной.
7. Какие окислители чаще всего применяются и каковы электронные схемы их действия.
8. В чем заключается окислительный процесс термического хлорирования хлорнитротолуола.
9. Как производится окисление при получении альдегидов и как они выделяются из полученных продуктов реакции.



10. Опишите технологический процесс контактного окисления толуола в бензальдегид кислородом воздуха.
11. Опишите технологический процесс окисления толуола в бензальдегид двуокисью марганца.
12. Как производится окисление для получения карбоновых кислот и как выделяются последние из реакционной массы.
13. Опишите производство изовалериановой кислоты.
14. Опишите производство пара-нитробензойной кислоты.
15. Опишите производство фталевого ангидрида.
16. В чем заключается реакция окисления никотина в никотиновую кислоту.

ВОС

§ 1. Восстановление как м  
азывается процесс, при кото  
ших в молекулу вещества, пр  
возрастанием их отрицательн  
того.

Участвующий в процессе  
тает соответствующее колич

Обычно при восстановлении  
гадается водородом или происх  
восстановительно-окислительный  
этих элементов и сопровождатьс  
чаемого вещества и восста  
и в пределах одной и той же мол  
вастся за счет окисления друг  
Из всего многообразия вос  
ограниченное количество  
продуктов химико-фармацевтиче  
путем:

- 1, восстановления нитрогр
- 2, восстановления нитрозо

3, редуцированного аминирова  
Кроме того, в этой главе ме  
ших к восстановлению ме

Как видно, все перечислен  
методам, при которых мен  
которые в молекуле  
группы.

открытая и изученная боле  
образования аминогруппы  
является одной из наибо  
технология.  
реакция послужила с  
расителей и химико-фа  
представляет собой гла



## ГЛАВА VI

### ВОССТАНОВЛЕНИЕ

§ 1. Восстановление как метод получения аминов. Восстановлением называется процесс, при котором один или несколько атомов, входящих в молекулу вещества, приобретают электроны, что сопровождается возрастанием их отрицательного заряда или уменьшением положительного.

Участвующий в процессе восстановитель при этом окисляется, т. е. теряет соответствующее количество электронов (см. Окисление, § 1).

Обычно при восстановлении вещество обедняется кислородом или обогащается водородом или происходит и то, и другое. Однако, как известно, восстановительно-окислительный процесс может протекать и без участия этих элементов и сопровождаться лишь изменением зарядов атомов восстанавливаемого вещества и восстановителя, причем это может происходить и в пределах одной и той же молекулы, одни атомы которой восстанавливаются за счет окисления других.

Из всего многообразия восстановительных процессов мы рассмотрим лишь ограниченное количество их среди применяемых в технологии полупродуктов химико-фармацевтических препаратов с целью получения аминокетогруппы путем:

1) восстановления нитрогруппы  $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$ ;

2) восстановления нитрозогруппы  $-\text{NO} \rightarrow -\text{NH}_2$ ;

3) редуکتивного аминирования кетогруппы  $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}- \rightarrow -\overset{\text{NH}_2}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ .

Кроме того, в этой главе мы кратко остановимся на других, не относящихся к восстановлению методах образования аминокетогруппы (аммонолиз и аминирование).

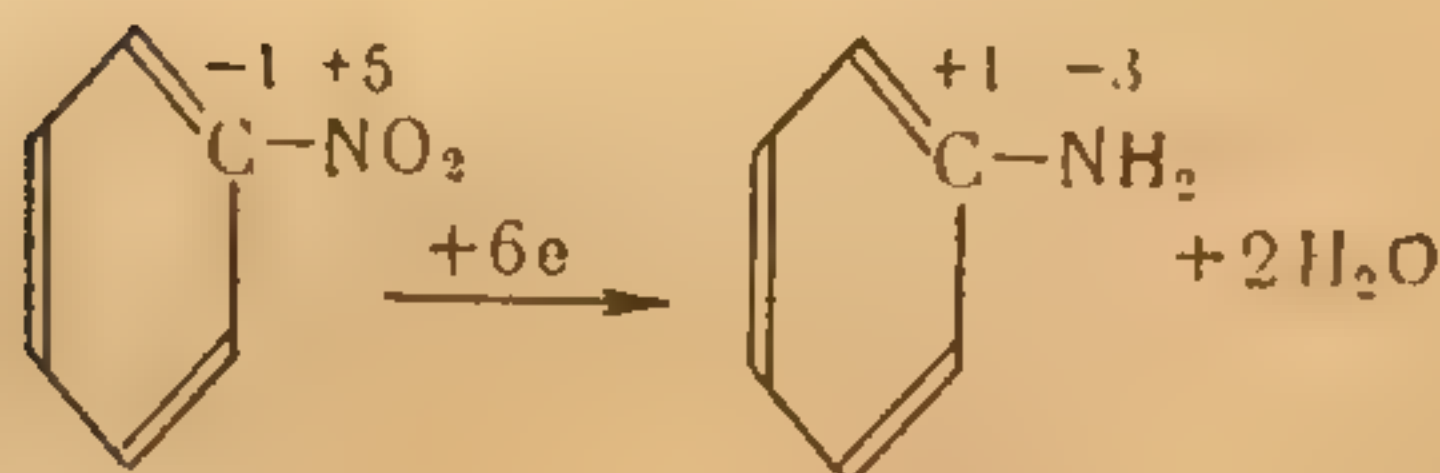
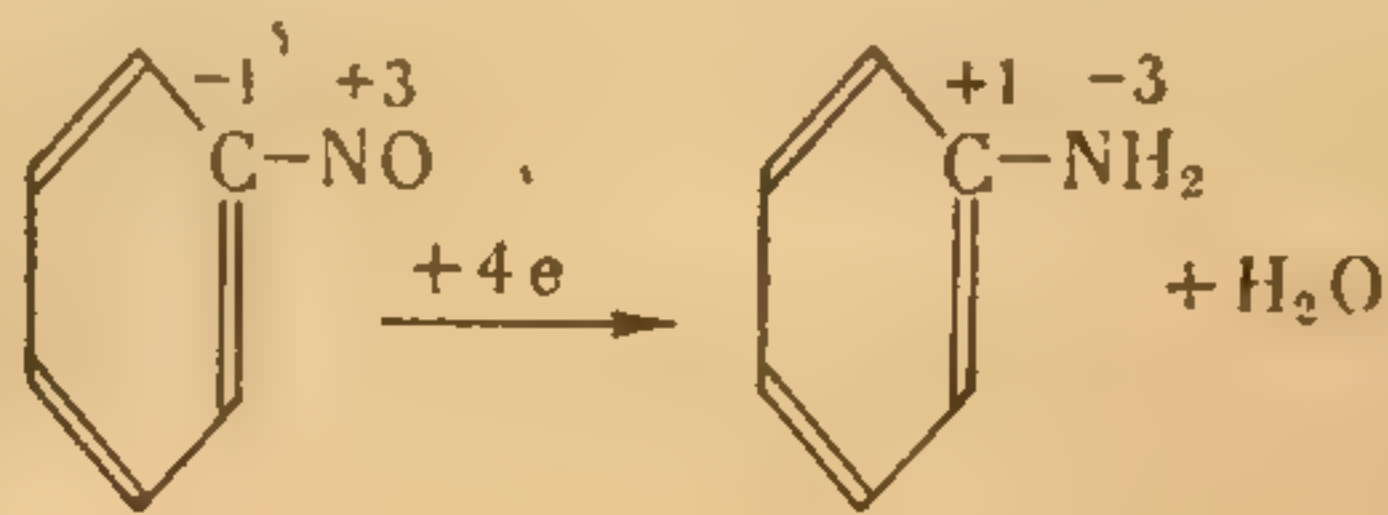
Как видно, все перечисленные пути введения аминокетогруппы относятся к тем методам, при которых меняются уже имеющиеся атом или группа, положение которых в молекуле заранее предопределяет место образуемой аминокетогруппы.

Открытая и изученная более 100 лет назад (1842) Н. Н. Зининым реакция образования аминокетогруппы при восстановлении нитрозо- и нитросоединений является одной из наиболее важных по своему значению в органической технологии.

Эта реакция послужила основой развития промышленности органических красителей и химико-фармацевтической промышленности и до сих пор представляет собой главнейший метод получения ароматических аминов.



Процесс, происходящий при восстановлении нитрозо- и нитрогруппы в аминогруппу, может быть изображен следующими схемами:



Указанные в схемах заряды, как это было ранее принято (см. Окисление, § 2), имеют лишь относительное значение, обеспечивающее электронейтральность рассматриваемой части молекулы.

Схемы, поскольку они составлены применительно к процессу восстановления, уравнены в отношении кислорода (см. Окисление, § 7).

Из приведенных схем следует, что при восстановлении нитрозогруппы в аминогруппу нитрозосоединение приобретает от соответствующего восстановителя четыре электрона, а при восстановлении нитросоединения последнее приобретает шесть электронов.

§ 2. Восстановители и методы восстановления. Восстановителями могут служить весьма различные вещества, способные окисляться, т. е. содержащие атомы, склонные отдавать свои электроны.

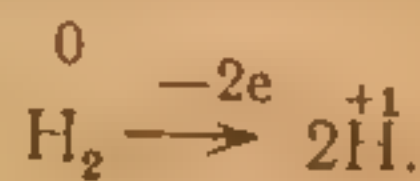
Однако по тем же причинам, что и в отношении окислителей (см. Окисление, § 3), только довольно ограниченное число восстановителей применяется в промышленности.

Наиболее часто применяются следующие восстановители.

Газообразный (молекулярный) водород. Поступает на производство в стальных баллонах под давлением 150 атм.

Поскольку водород с воздухом образует гремучую смесь, работа с ним должна производиться в герметически закрытых аппаратах под давлением (в автоклавах), что также ускоряет реакцию, как идущую с поглощением газа.

Восстановление молекулярным водородом (гидрирование) требует применения тех или иных катализаторов (платины, палладия, никеля и др.), способствующих диссоциации молекулярного водорода на атомы, благодаря чему и происходит отдача электронов по схеме:



Таким образом, участвуя в восстановительном процессе, одна молекула водорода отдает восстанавливаемому веществу два электрона.

Благодаря тому, что водород находится в баллоне в сжатом состоянии, требуемое давление создается регулированием его впуска при наполнении автоклава.

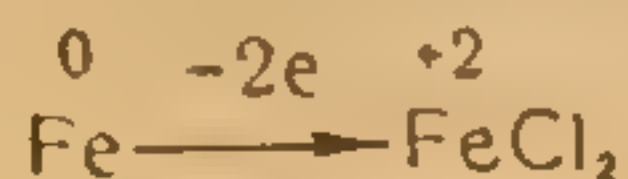


Каталитическое гидрирование применяется в ряде отраслей химической промышленности в широких масштабах и получает все большее значение и в химико-фармацевтической промышленности. Им пользуются главным образом в тех случаях, когда требуется избежать загрязнения восстанавливаемого вещества продуктами превращения восстановителя.

Работа с газообразным водородом, ввиду его способности давать с воздухом взрывчатую смесь, особенно опасную в присутствии катализатора, требует соблюдения специальных мер техники безопасности (см. § 6).

Металлическое железо в виде чугунных стружек—один из самых распространенных восстановителей нитросоединений.

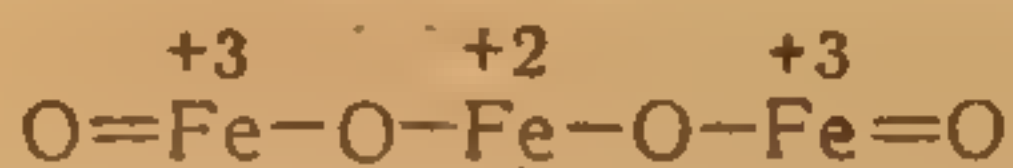
В кислой среде (серная, соляная, уксусная кислота) атом металлического железа, отдавая два электрона, окисляется до двухвалентного:



Однако восстановительные свойства железа проявляются гораздо энергичнее в водной среде при отсутствии свободной кислоты, но при кипячении в присутствии электролитов.

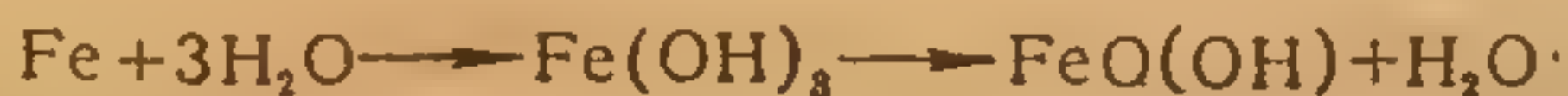
В этих условиях железо при наличии восстанавливаемых веществ энергично окисляется до закиси-окиси состава  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , являющейся железной закисной солью одноосновной железистой кислоты  $\text{HFeO}_2$  или  $\text{HO}-\text{Fe}=\text{O}$ .

В закиси-окиси, имеющей строение  $\overset{+2}{\text{Fe}}(\overset{+3}{\text{FeO}_2})_2$ , или структурно:



общий заряд атомов железа равен (+8).

Окисление железа до закиси-окиси можно представить двумя схемами параллельно идущих реакций:



Образовавшиеся гидраты вступают во взаимодействие, причем  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  играет роль основания, а  $\text{FeO}(\text{OH})$ —роль кислоты:



Таким образом, процесс окисления железа до закиси-окиси выражается общей схемой (уравненной по кислороду, поскольку речь идет о процессе восстановления):



Из этого уравнения следует, что три атома железа теряют восемь электронов (заряд железа в формуле закиси-окиси заключен в скобки, так как выражает сумму зарядов всех трех атомов вместе).

Роль электролитов при этом процессе выражается в ускорении процесса окисления железа при влажной коррозии вследствие увеличения электропроводности раствора, но сами они при реакции восстановления не расходуются, являясь, таким образом, лишь катализаторами.



Электролиты могут быть прибавлены в готовом виде, но обычно они образуются при подготовительном процессе «травления» стружки небольшим количеством какой-либо кислоты для того, чтобы очистить поверхность металла и привести ее в активное состояние.

При травлении, например, соляной кислотой протекает реакция:

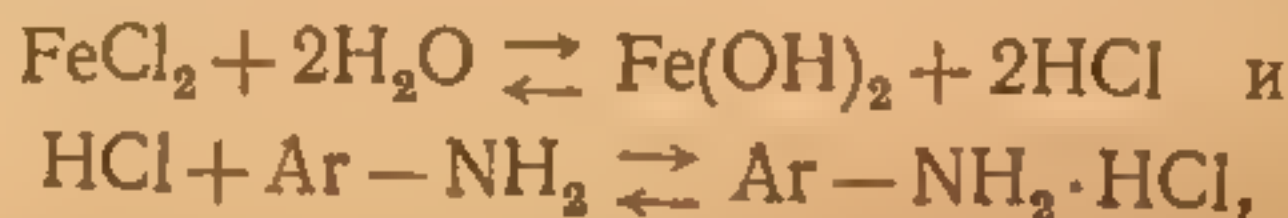


Травление производится до загрузки восстанавливаемого вещества, и выделяющийся при этом водород уходит в атмосферу, не участвуя в восстановительном процессе. Количество его очень мало, так как при травлении берут только около 2% кислоты, необходимой теоретически на полное восстановление нитрогруппы водородом, выделяющимся по приведенному выше уравнению.

Железо применяется в виде чугунных стружек; благодаря своей хрупкости они легко измельчаются в дробилках или шаровых мельницах до требуемой величины зерен, от которой зависит интенсивность восстановительного процесса. Кроме того, вследствие неоднородности чугуна коррозия его идет более энергично благодаря возникновению элементарных гальванических пар.

Основная масса взятого для восстановления железа (за исключением избыточно загруженных стружек) превращается в конце процесса в  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  с примесью  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  и  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , образуя черно-коричневый осадок—шлам.

Полученный восстановлением нитрогруппы амин содержится в реакционной массе преимущественно в свободном, мало растворимом в воде состоянии, но частично находится в растворе в солеобразном соединении с кислотой<sup>1</sup>, взятой в начале процесса для травления стружек. Образование соли является здесь результатом равновесно протекающих реакций гидролиза:



или в общем виде:



Поэтому по окончании процесса восстановления железом реакционную массу подщелачивают гашеной известью или раствором каустической соды для перевода всего образовавшегося амина в свободное состояние:



После подщелачивания амин может быть выделен из реакционной массы либо отгонкой с острым паром (если амин летуч), либо экстрагированием каким-нибудь не смешивающимся с водой органическим растворителем (например, дихлорэтаном или хлорбензолом). Из полученного экстракта амин извлекают в виде соли слабым водным раствором какой-либо кислоты, а затем, после отделения водного раствора соли, из него снова выделяют амин в свободном состоянии посредством подщелачивания.

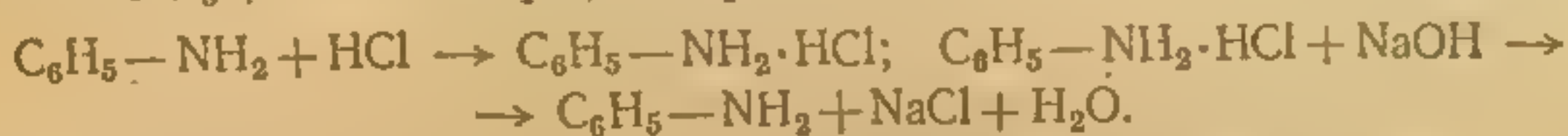
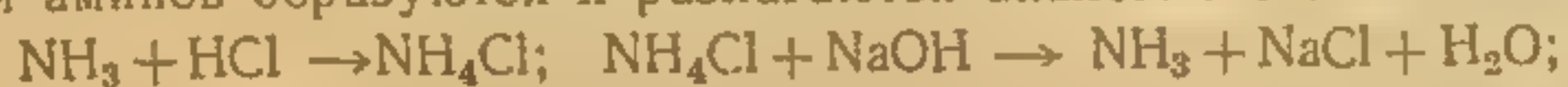
Таким образом, для выделения из реакционной массы продукта восстановления здесь используется свойство аминов давать с кислотами непрочные, легко разлага-

<sup>1</sup> Со слабыми кислотами амины либо не дают солей (как, например, с угольной), либо дают весьма непрочные, легко распадающиеся на основание амина и кислоту (например, уксусную); соли сильных кислот (соляной, серной) в растворе гидролизуются и имеют кислую реакцию.



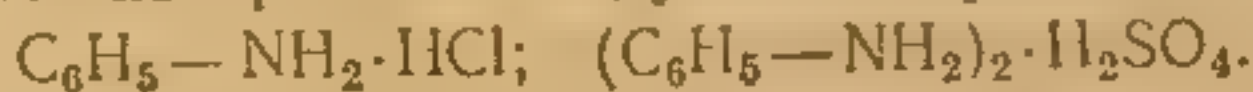
емые даже содой, но обычно хорошо растворимые в воде соли (высшие алифатические и все ароматические амины в свободном состоянии в воде мало растворимы).

Эти соли аминов образуются и разлагаются аналогично аммонийным солям:



Соли аминов, подобно аммонийным солям, являются электролитами и в растворе диссоциируют с образованием положительно заряженного иона  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{—NH}_2]^+$ , аналогичному иону аммония  $\text{NH}_4^+$ .

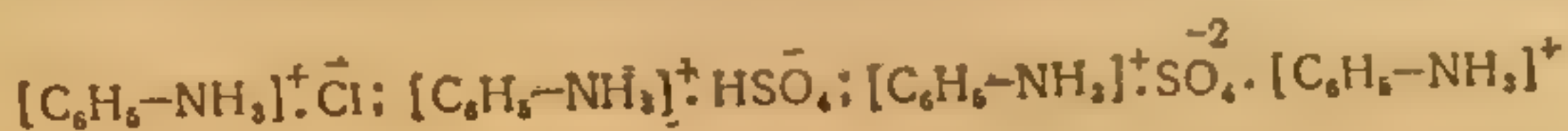
Обычно соли аминов изображают следующим образом:



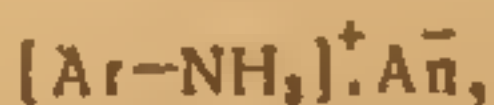
Однако по своему строению они, подобно аммонийным солям, представляют собой комплексные соединения, в которых центральное положение занимает атом азота, являющийся комплексообразователем.

Поскольку координационное число азота—четыре, в образовании этих соединений принимает участие четыре ковалентные и одна электровалентная связь, которая и обнаруживается при электролитической диссоциации этих солей в растворе.

Поэтому более точно строение солей аминов (например, солянокислого, кислого, сернокислого и среднего сернокислого анилина) изображается формулами:



или в общем виде для первичного ароматического амина:

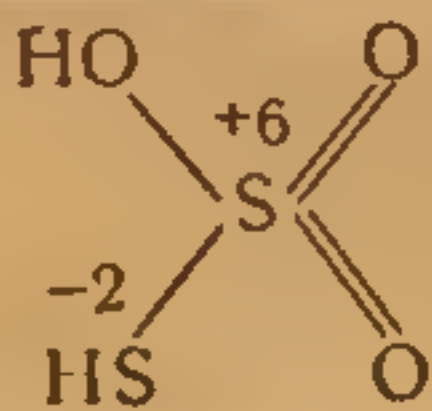


где Ar—ароматический остаток (арил), An—анион какой-либо кислоты.

Здесь трехвалентный отрицательно заряженный атом азота окружен четырьмя положительно заряженными группами и атомами (радикалом  $\text{C}_6\text{H}_5$  и тремя атомами водорода), вследствие чего внутренняя сфера комплекса приобретает положительный заряд, который притягивает отрицательно заряженный ион хлора (или анион какой-либо другой кислоты).

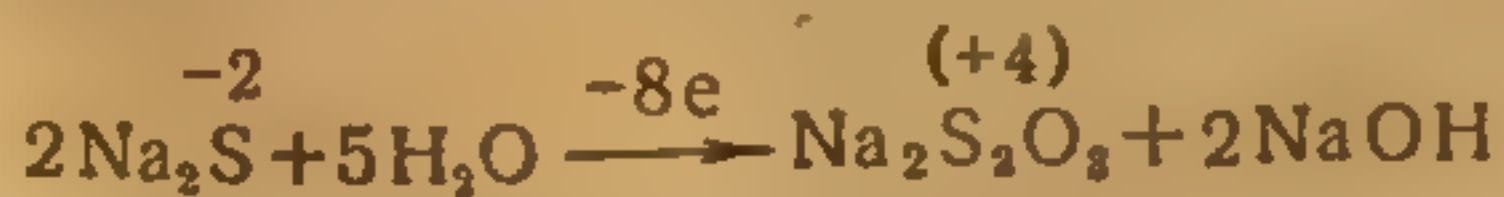
Сернистый натрий, или сульфид натрия  $\text{Na}_2\text{S}$ , применяется в виде технического плавленного продукта, содержащего приблизительно 65%  $\text{Na}_2\text{S}$ .

Восстановление сернистым натрием протекает в щелочной среде как вследствие его гидролиза, так и вследствие образования  $\text{NaOH}$  в результате реакции, и приводит к образованию гипосульфита (тиосульфата)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  или натриевой соли серноватистой (тиосерной) кислоты, имеющей строение:



В этом соединении один атом серы положительно заряжен и шестивалентен, другой отрицательно заряжен и двухвалентен. Таким образом, в гипосульфите оба атома серы несут вместе заряд, равный (+4).

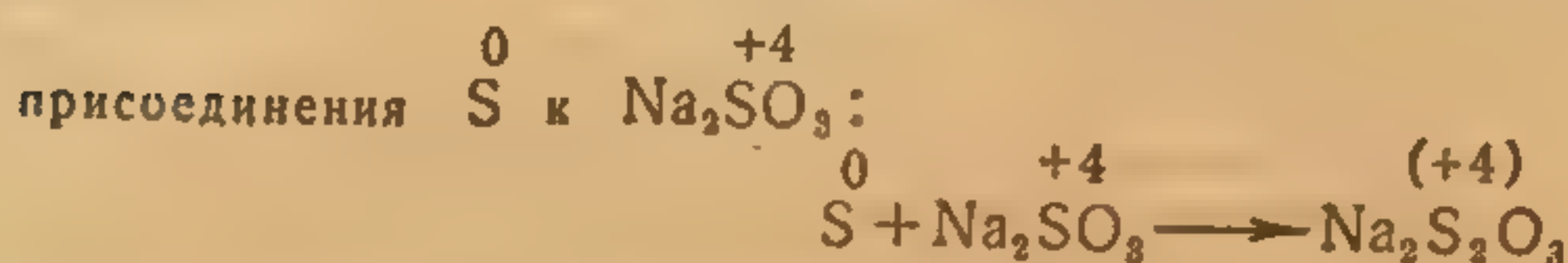
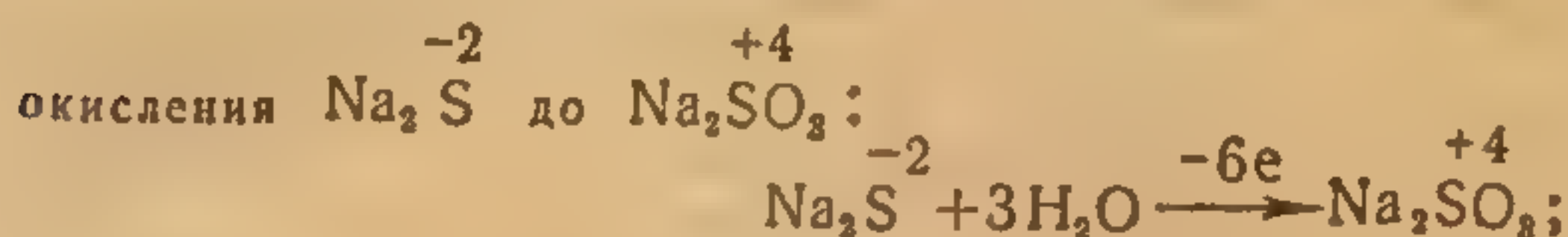
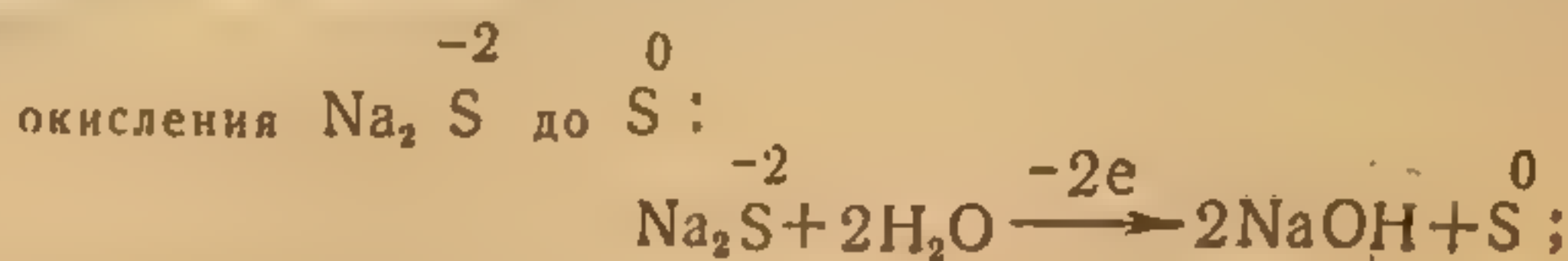
Поэтому восстановительное действие сернистого натрия выражается схемой (уравненной по кислороду):



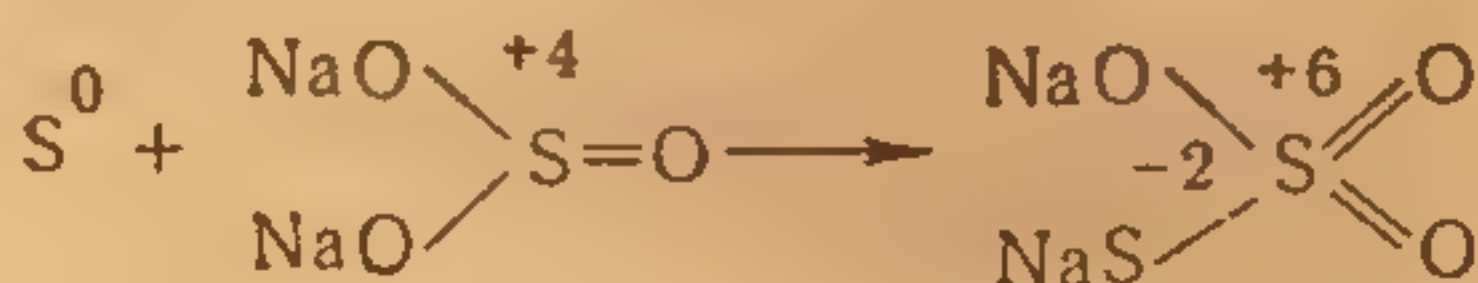
Отсюда следует, что одна молекула сернистого натрия отдает четыре электрона.



Превращение сернистого натрия в тиосульфат является результатом следующих трех реакций:



Последняя реакция (присоединения атома серы к молекуле сульфита) представляет собой окислительно-восстановительный процесс, протекающий по схеме:



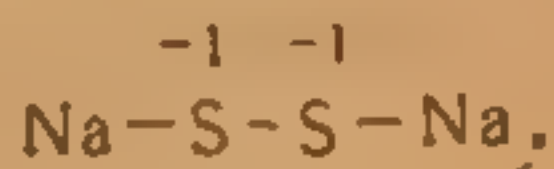
Сернистый натрий применяется для восстановления нитро- и нитрозогруппы в тех случаях, когда процесс требуется осуществить в мягких условиях.

Легкость восстановления и отсутствие побочных реакций при работе с сернистым натрием зависят, повидимому, от того, что нитросоединения в щелочной среде более реакционноспособны, в то время как амины более пассивны.

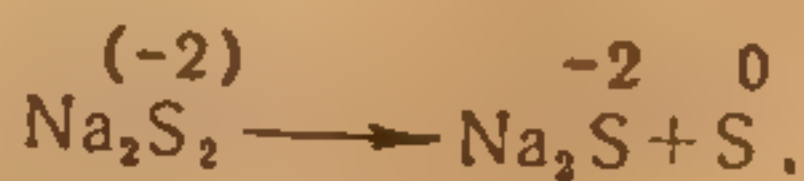
В тех случаях, когда повышенная щелочность среды может неблагоприятно отразиться на протекании реакций, пользуются двусернистым натрием (дисульфидом натрия), получаемым растворением рассчитанного количества измельченной серы в растворе сульфида натрия:



В соответствии со структурной формулой дисульфида оба атома серы несут в нем вместе заряд, равный (-2):

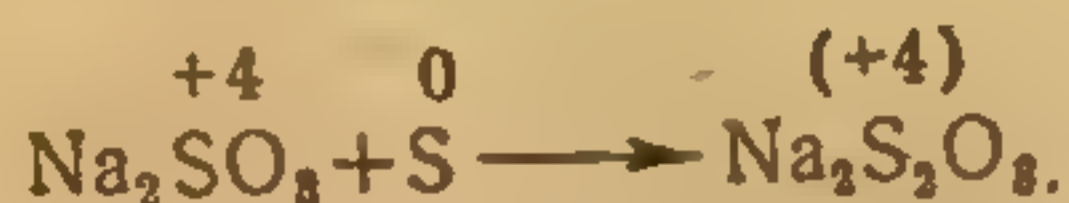
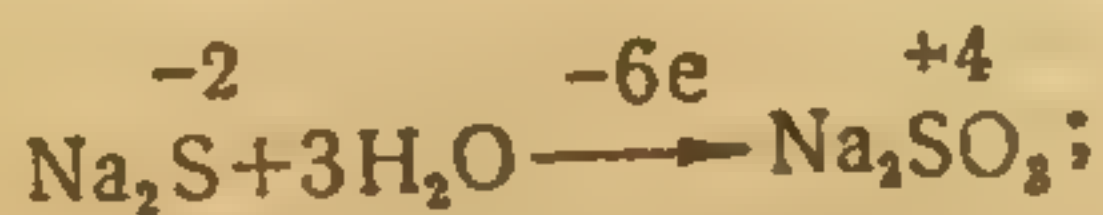


Восстановительные свойства дисульфида можно объяснить вначале как процесс, обратный его образованию:

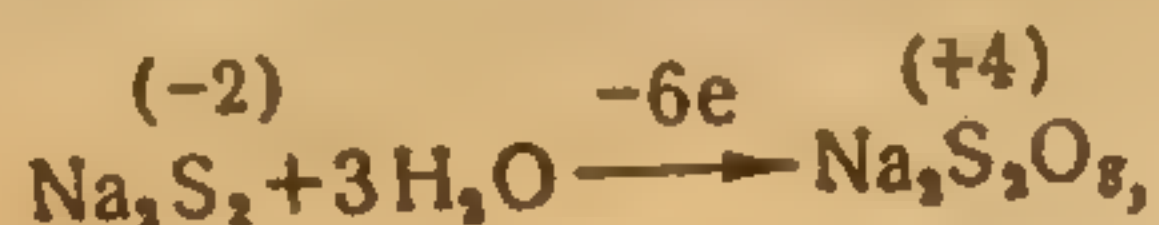




а затем как окисление  $\text{Na}_2\text{S}$  до  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и взаимодействие последнего с элементарной серой:

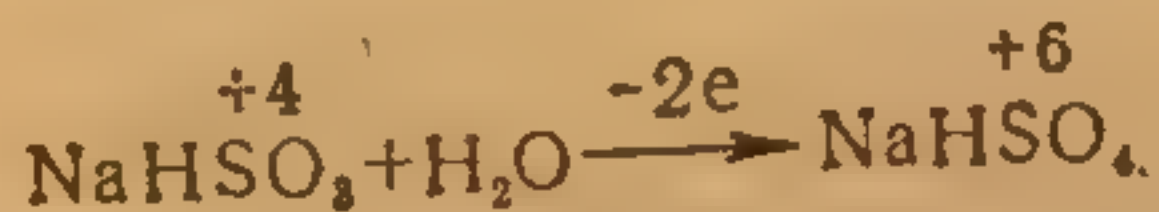
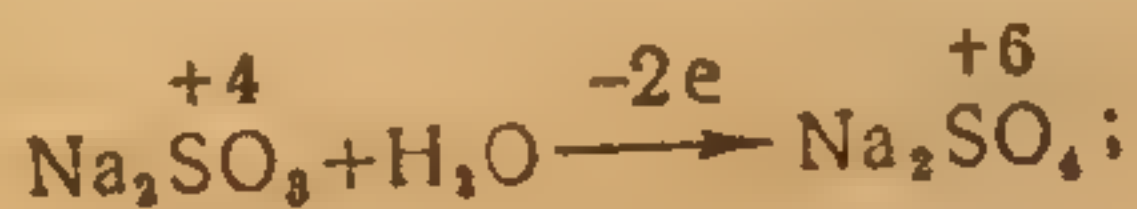


Следовательно, дисульфид непосредственно превращается в тиосульфат без образования щелочи, вследствие чего его восстановительное действие выражается схемой (уравненной по кислороду):

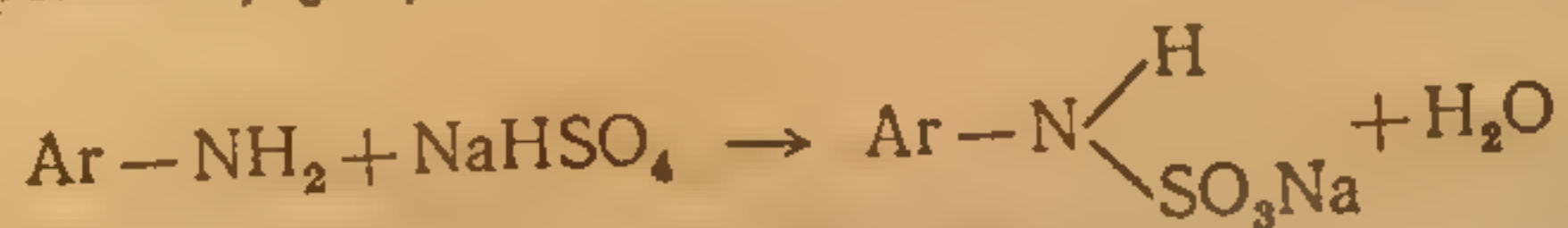


т. е. одна молекула дисульфида отдает шесть электронов.

Иногда для получения аминогруппы применяются соли сернистой кислоты, а именно сульфит и бисульфит натрия, которые легко окисляются в соли серной кислоты. Этот процесс сопряжен с переходом серы из четырехвалентной в шестивалентную и сопровождается, следовательно, потерей двух электронов по схемам:

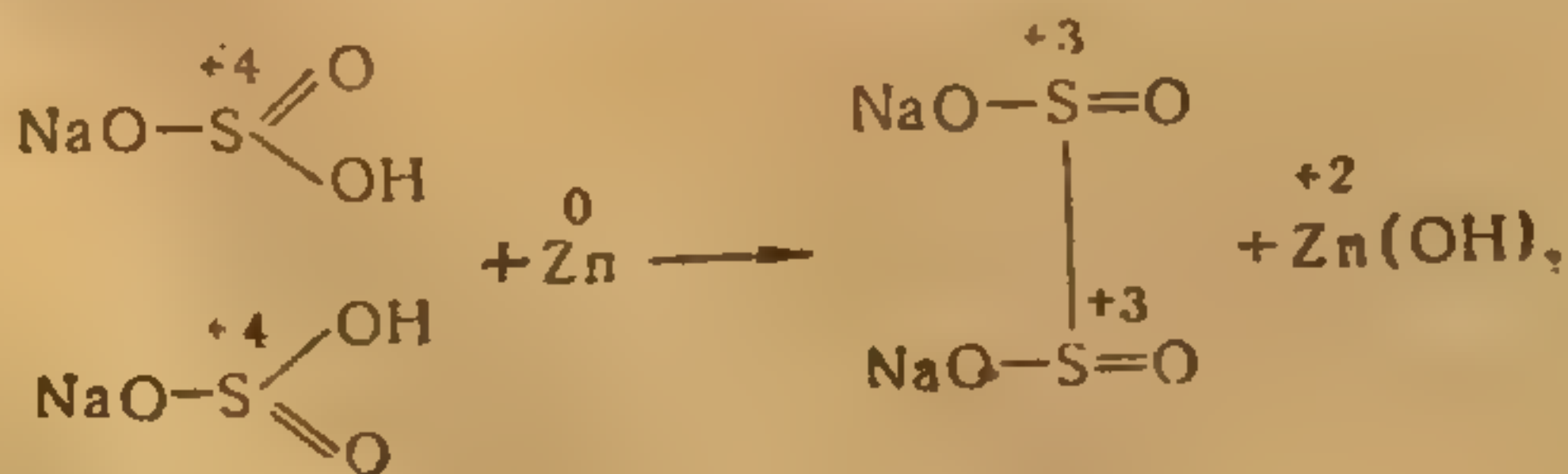


В последнем случае полученный бисульфат обычно вступает в молекулу получаемого амина, образуя натриевую соль сульфаминовой кислоты (см. Сульфирование, § 4):



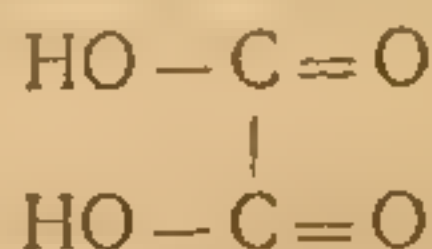
Специфично также восстановление гидросульфитом  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , который применяется и для получения аминогруппы, и для восстановления пентавалентного мышьяка в трехвалентный в производствах мышьяковых препаратов.

Гидросульфит—натриевая соль не существующей в свободном состоянии гидросернистой кислоты  $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , строение которой можно уяснить из рассмотрения схемы образования гидросульфита при действии цинковой пыли на две молекулы бисульфита натрия:

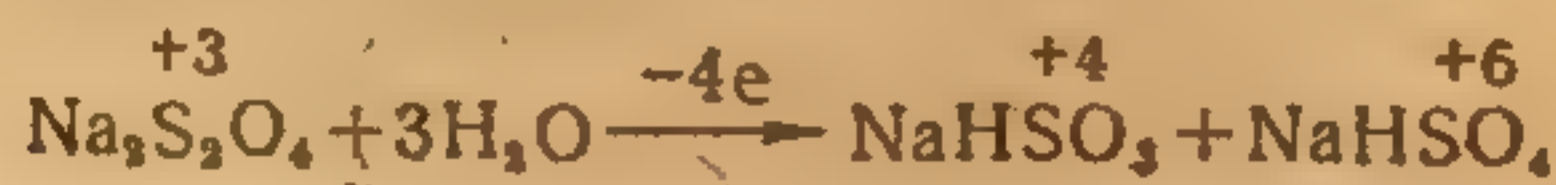
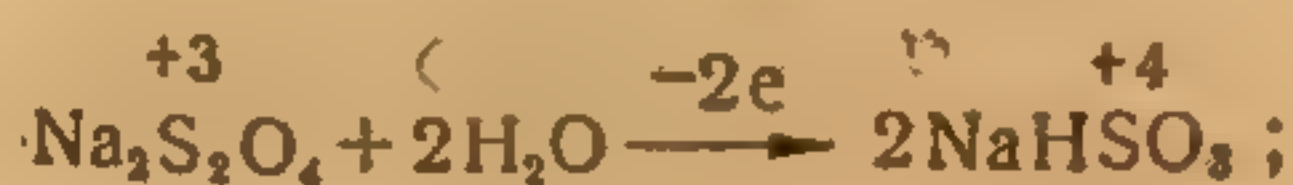




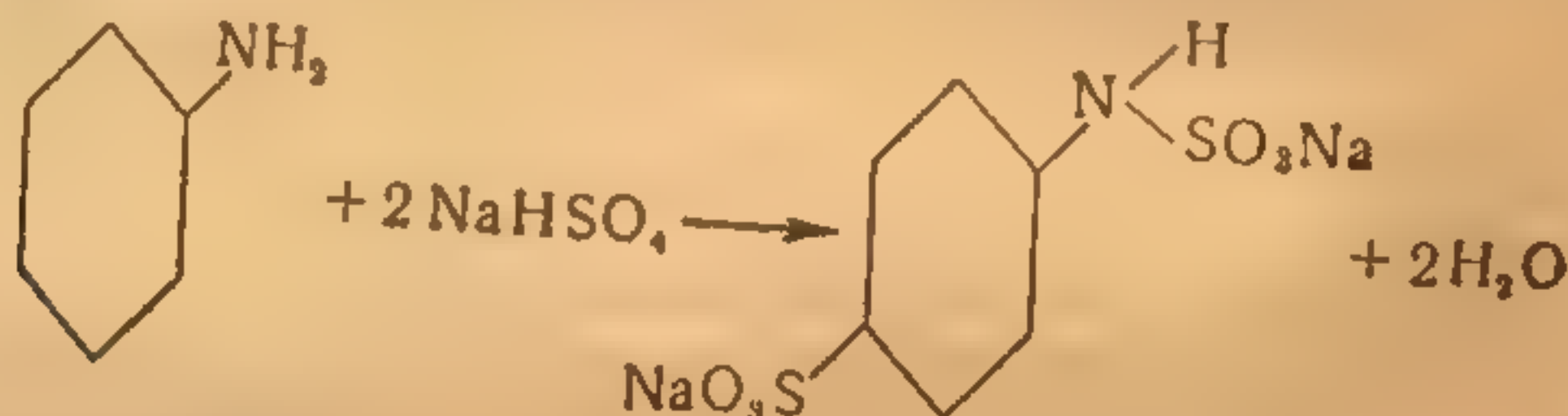
Возможность существования такого соединения была обоснована Д. И. Менделеевым, считавшим гидросернистую кислоту структурным аналогом щавелевой кислоты, имеющей строение:



В трехзарядной форме сера неустойчива, чем и объясняется легкая окисляемость гидросульфита, причем в зависимости от условий проведения реакции и характера окислителя он переходит либо в бисульфит, либо в смесь бисульфита с бисульфатом согласно схемам (уравненным по кислороду):



В последнем случае здесь, наряду с сульфированием получаемой аминогруппы и образованием натриевой соли сульфаминовой кислоты, сульфогруппа может вступить и в ароматическое ядро, образуя натриевую соль сульфокислоты (см. Сульфирование, § 1) по уравнению:



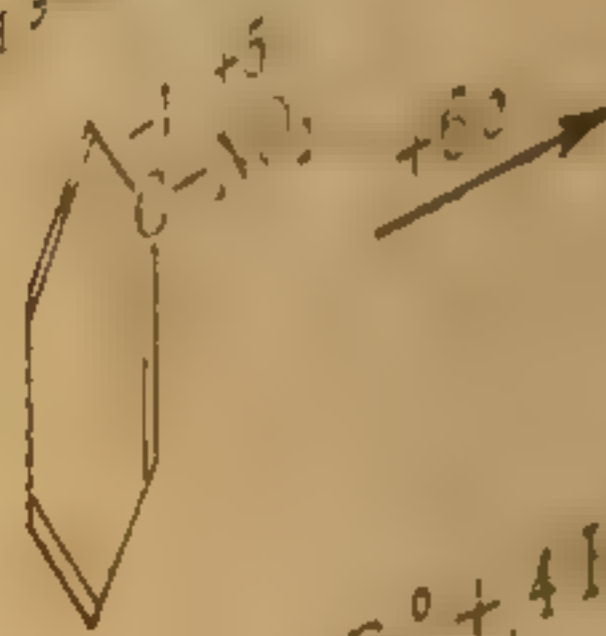
Гидросульфит сохраняет свои восстановительные свойства и в щелочной среде, причем образуется  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  или смесь  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . При этом сульфирования, конечно, не происходит.

§ 3. Производство анилина из нитробензола. В наиболее крупных масштабах в технологии полупродуктов применяется восстановление нитробензола в анилин при помощи железа в среде электролита.

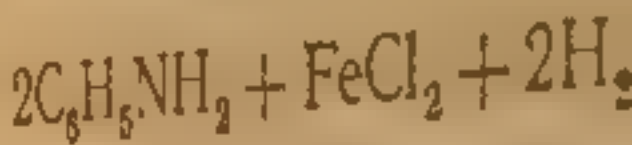
Процесс осуществляется в больших чугунных футерованных аппаратах (рис. 28), называемых редукторами (от слова «редукция» — восстановление).

Предварительно в редуктор (рис. 29) загружают воду, соляную кислоту и некоторое количество чугунной стружки. При работающей мешалке смесь нагревают острым паром до кипения, причем происходит травление стружки, т. е. очистка и активирование ее поверхности. Образующееся при этом хлористое железо служит в качестве электролита в процессе последующего восстановления, а выделяющийся водород удаляется в атмосферу. Затем в редуктор загружают технический нитробензол и постепенно, порциями, добавляют чугунную стружку.

ГРН 3 . +5

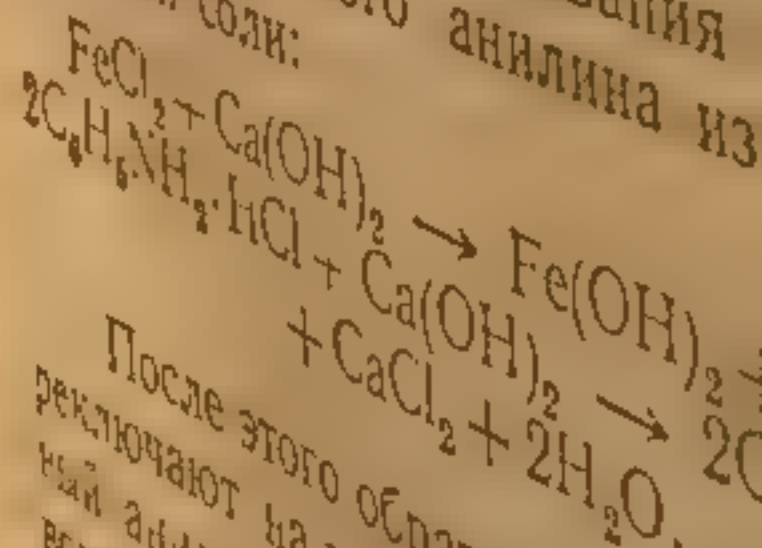


Образующийся анилин частично  
счит прибавленной при травлении



Процесс идет с саморазогревом. Пары бензола и воды, поступающие из колонны, регулируют по смотровому окну. Пары бензола и воды, поступающие из колонны, регулируют по смотровому окну. Пары бензола и воды, поступающие из колонны, регулируют по смотровому окну.

Когда в стекающей из обра-  
ботки жидкости не будет  
указано, что восстановление, в редуктор доба-  
вить известную для связывания  
свободного анилина из-  
менчивой соли:

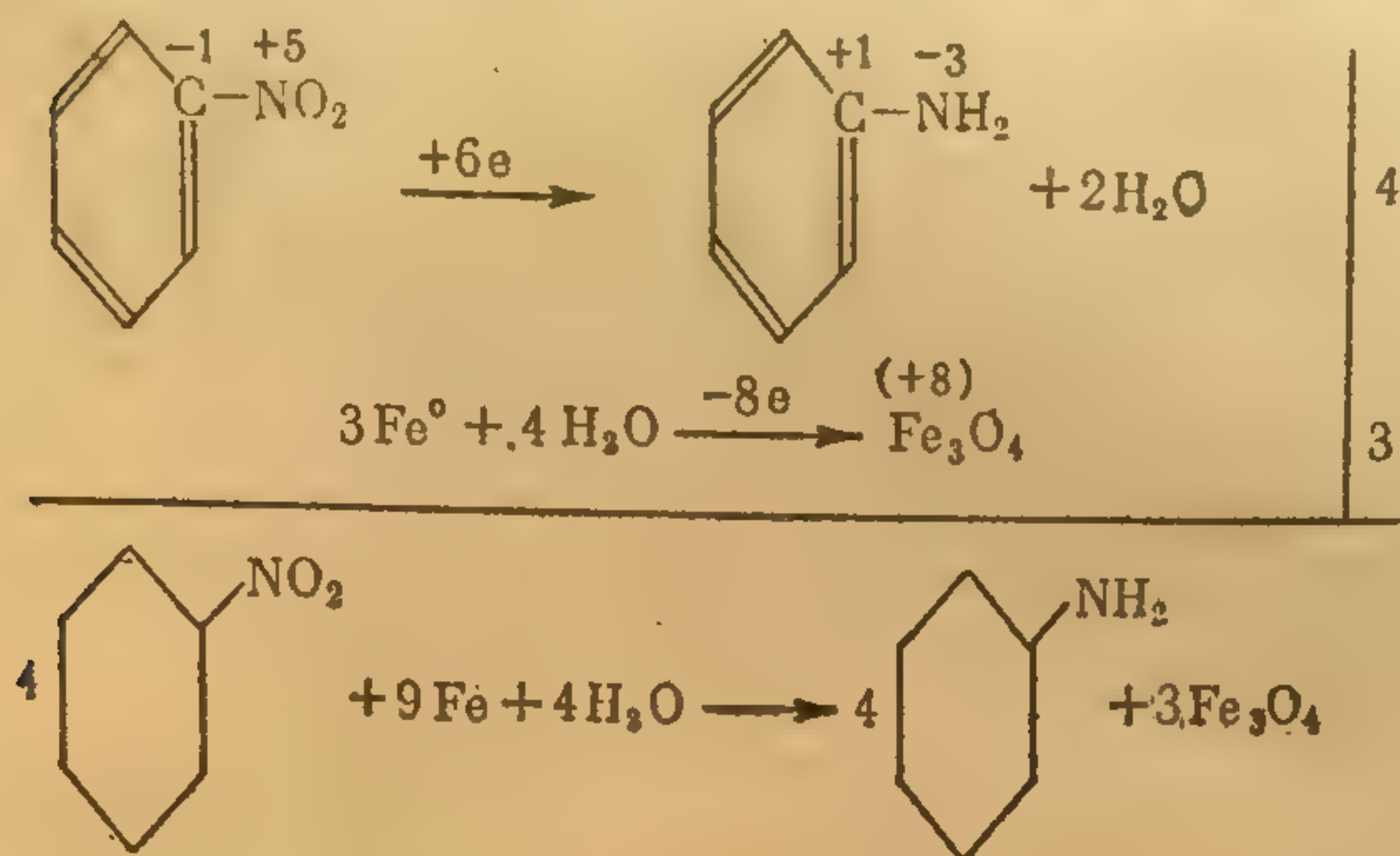
$$\text{FeCl}_3 + \text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{Fe}(\text{OH})_3$$


После этого обратный холодильник включают на прямой паром в д...  
ний анилин острым паром в д...  
версию, где он отделяется...  
ры не смешивается...  
Из делителя...  
анилин...  
сл...  
...

Из смеси воды и паром в воронки в  
а. делитель. Из делителя вода спускается в  
сливную, откуда технический а  
на дистилляцию в вакууме (а  
ки: 184°, удельный вес



При этом протекает реакция восстановления, выражаемая уравнением:

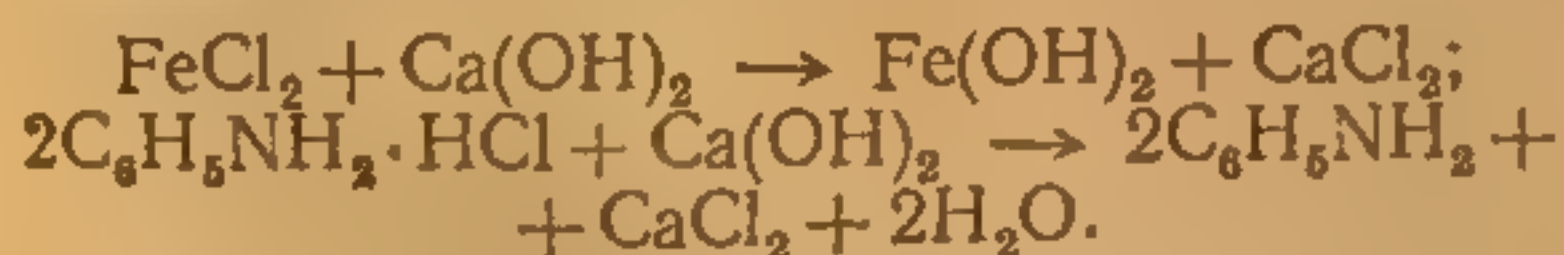


Образующийся анилин частично переходит в солянокислую соль за счет прибавленной при травлении соляной кислоты:



Процесс идет с саморазогреванием, причем скорость прибавления стружки регулируют по смотровому фонарю обратного холодильника, через который сконденсировавшиеся пары воды, нитробензола и анилина стекают обратно в редуктор. Бензол, содержащийся в качестве примеси в исходном нитробензоле, проходит через обратный холодильник в парообразном состоянии и конденсируется в прямом холодильнике, из которого стекает в приемник.

Когда в стекающей из обратного холодильника жидкости не будет нитробензола, что укажет на окончание процесса восстановления, в редуктор добавляют гашеную известь для связывания HCl и выделения свободного анилина из его солянокислой соли:



После этого обратный холодильник переключают на прямой и отгоняют полученный анилин острым паром в делительную воронку, где он отделяется от воды, с которой не смешивается.

Из делительной воронки анилин и анилиновую воду спускают в различные сборники, откуда технический анилин идет на дистилляцию в вакууме (температура плавления  $-6^\circ$ , температура кипения  $184^\circ$ , удельный вес 1,02). Он содержит в качестве примеси

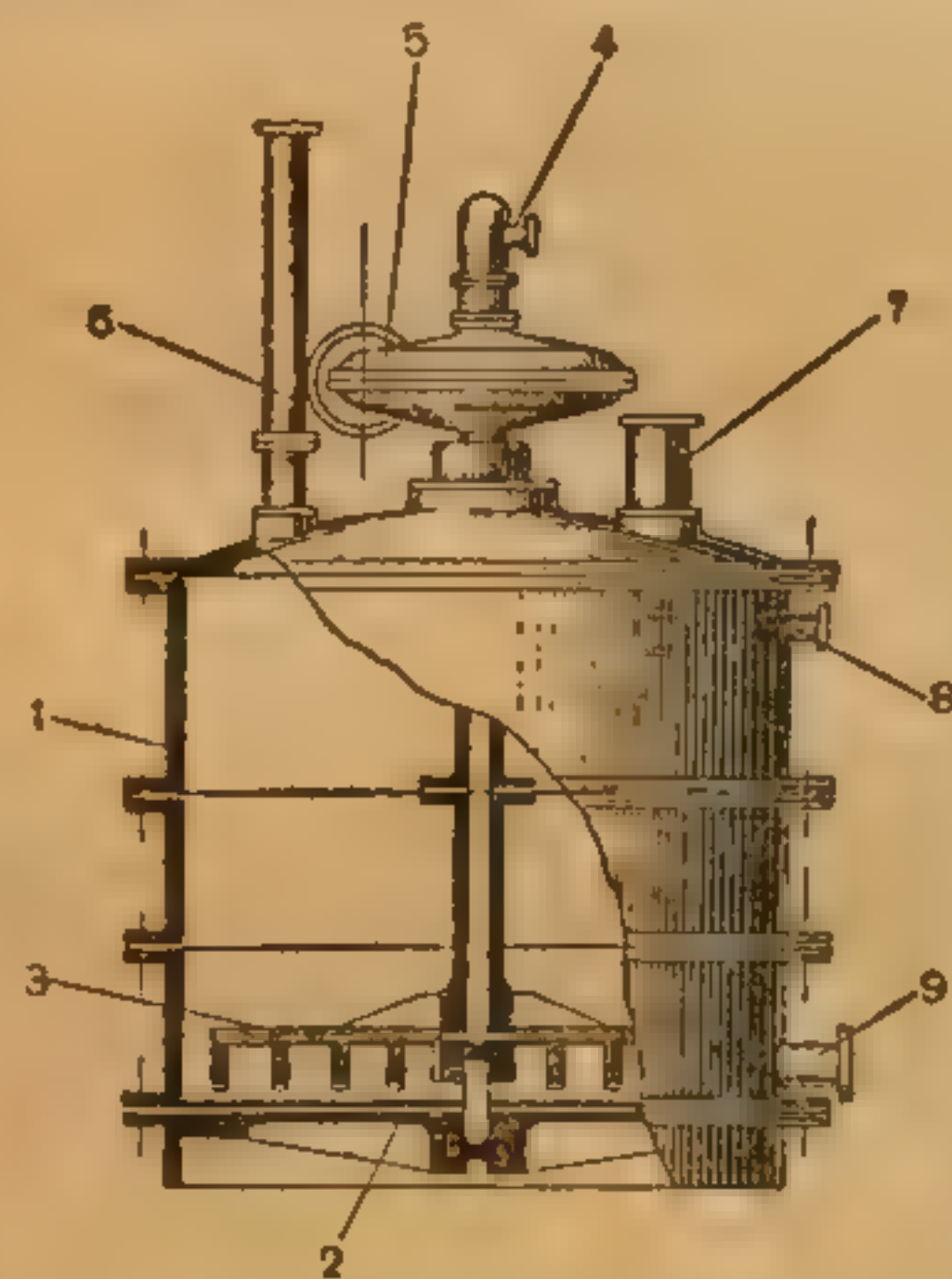
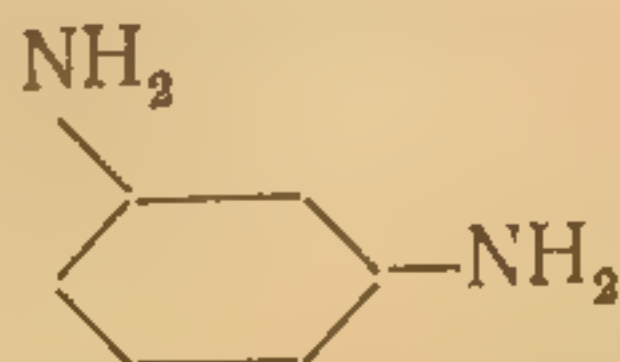


Рис. 28. Редуктор для получения анилина.

1—корпус аппарата; 2—футерованное днище; 3—мешалка-барботер с полым валом; 4—ввод острого пара через вал мешалки; 5—редуктор числа оборотов и мотор; 6—загрузочное приспособление с питателем для чугушной стружки; 7—шлем для отвода паров; 8—штуцер для обратного стока; 9—штуцер для выпуска шлама.



продукты восстановления полинитросоединений, в частности, мета-фенилендиамин:



Анилиновую воду используют при следующей загрузке редуктора, а оставшийся в редукторе после отгонки анилина шлам спускают в отстойные ямы.

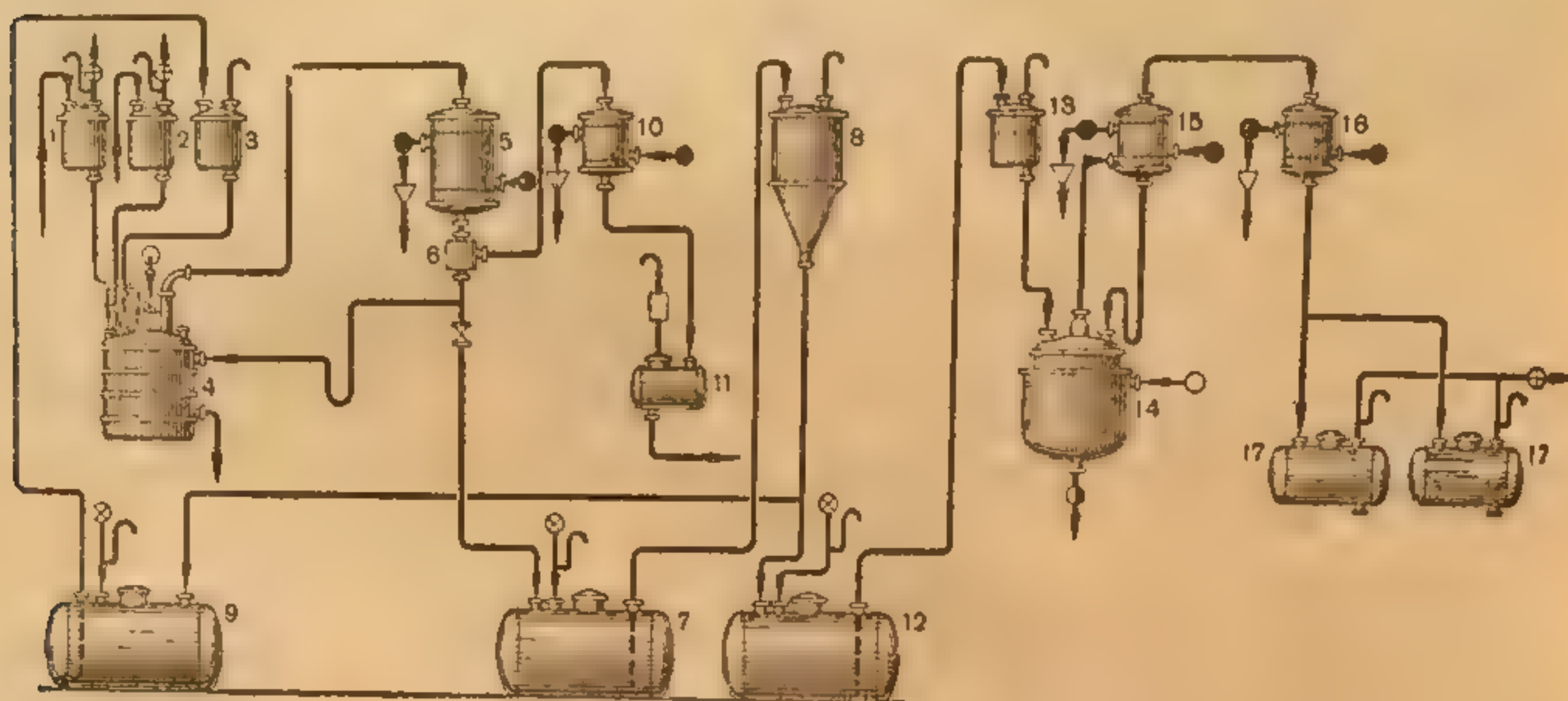
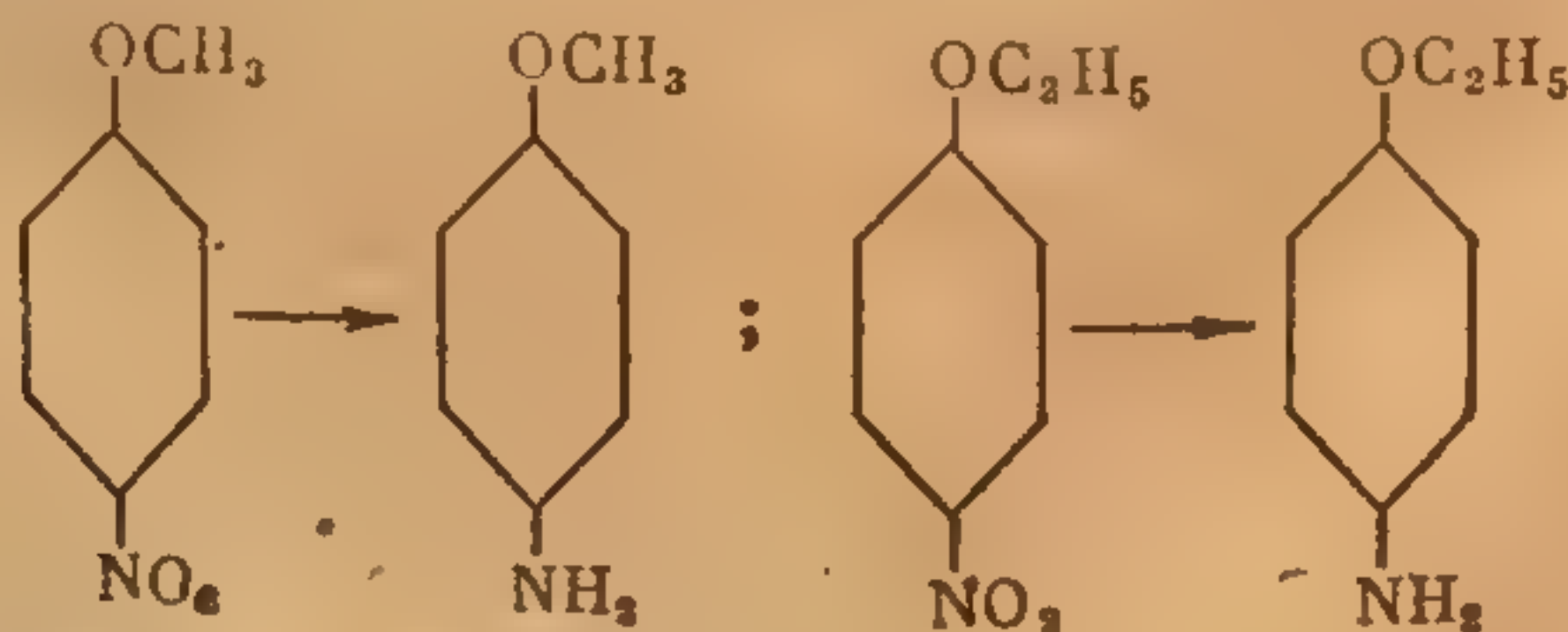


Рис. 29. Схема производства анилина.

1—мерник для нитробензола; 2—мерник для соляной кислоты; 3—мерник для анилиновой воды; 4—редуктор; 5—конденсатор; 6—фонарь-разделитель; 7—приемник отгона; 8—делительная воронка; 9—приемник анилиновой воды; 10—конденсатор для легких паров; 11—приемник легких углеводородов; 12—приемник сырого анилина; 13—мерник для анилина; 14—вакуум-перегонный аппарат; 15—дефлегматор; 16—конденсатор; 17—вакуум-приемники.

Анилин и другие ароматические амины в жидком, твердом (в виде соли) и парообразном состоянии очень ядовиты. При работе с ними следует соблюдать большую осторожность и избегать попадания анилина на тело или одежду или вдыхания его паров. Удалять анилин с тела следует слабым раствором уксусной кислоты, загрязненную им одежду нужно тотчас же сменить и отдать в стирку.

§ 4. Производство пара-анизида. Примером восстановления нитрогруппы в аминогруппу при помощи сернистого натрия может служить производство пара-анизида (рис. 30) и пара-фенетида. Сырьем для получения этих полупродуктов (см. Гидроксилирование, § 2) служат соответственно пара-нитроанизол (температура плавления 54°) и пара-нитрофенетол (температура плавления 59,5°).



Предварительно готовят 22—23% раствор сернистого натрия растворением технического 65% плавленого сернистого натрия в воде, причем полученному раствору дают отстояться от нерастворимых примесей.

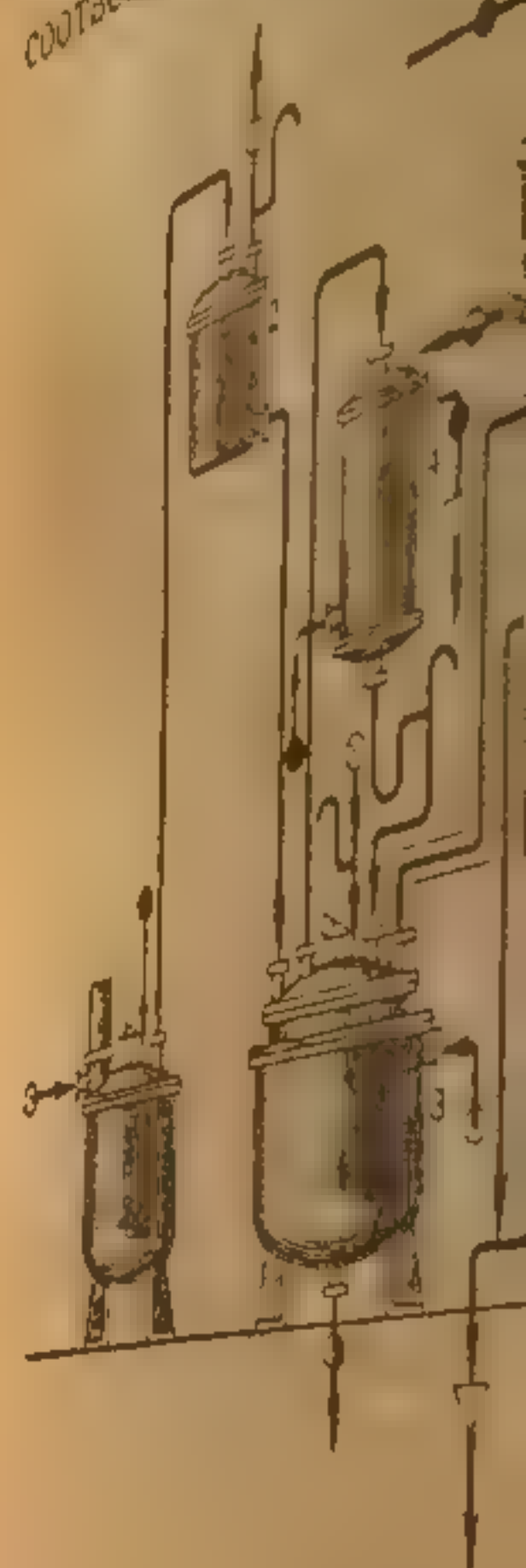
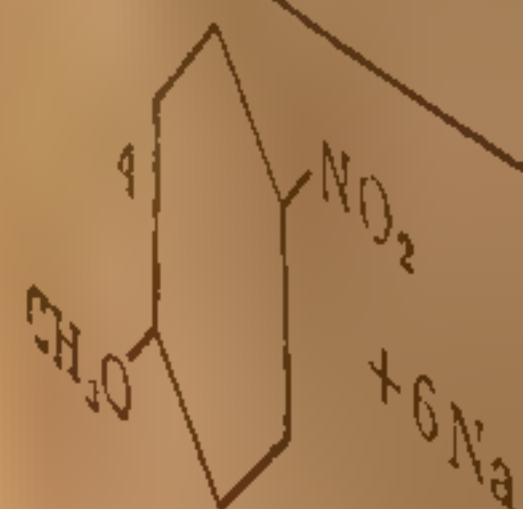
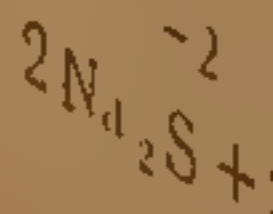
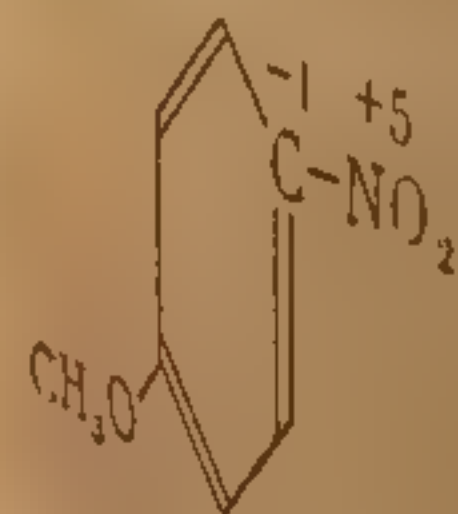


Рис. 30. Сх.

1—аппарат для выплавки и растворения; 2—редуктор; 3—обратный холодильник; 4—теплообменник; 5—теплообменник; 6—теплообменник; 7—монтеж с обогревом; 8—вакуум-приемник; 9—вакуум-приемник; 10—вакуум-приемник; 11—вакуум-приемник.

создают до 100°. Нитропро-...  
трия и восстанавливается в...  
нюю реакцию:





Отстоявшийся (прозрачный) раствор сернистого натрия заливают в стальной редутор и нагревают до 95°, после чего туда же загружают соответствующий нитропродукт и при работающей мешалке осторожно на-

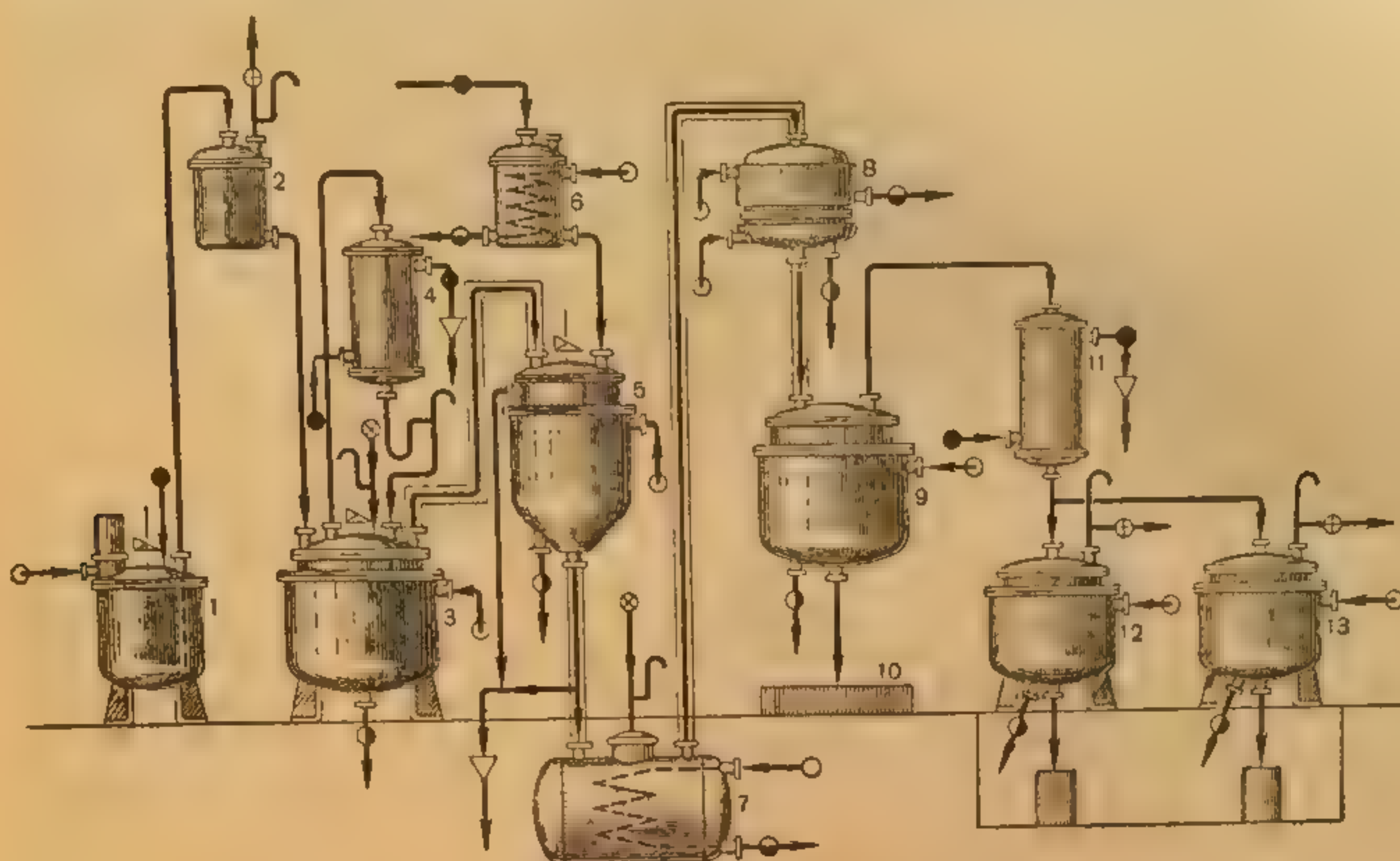
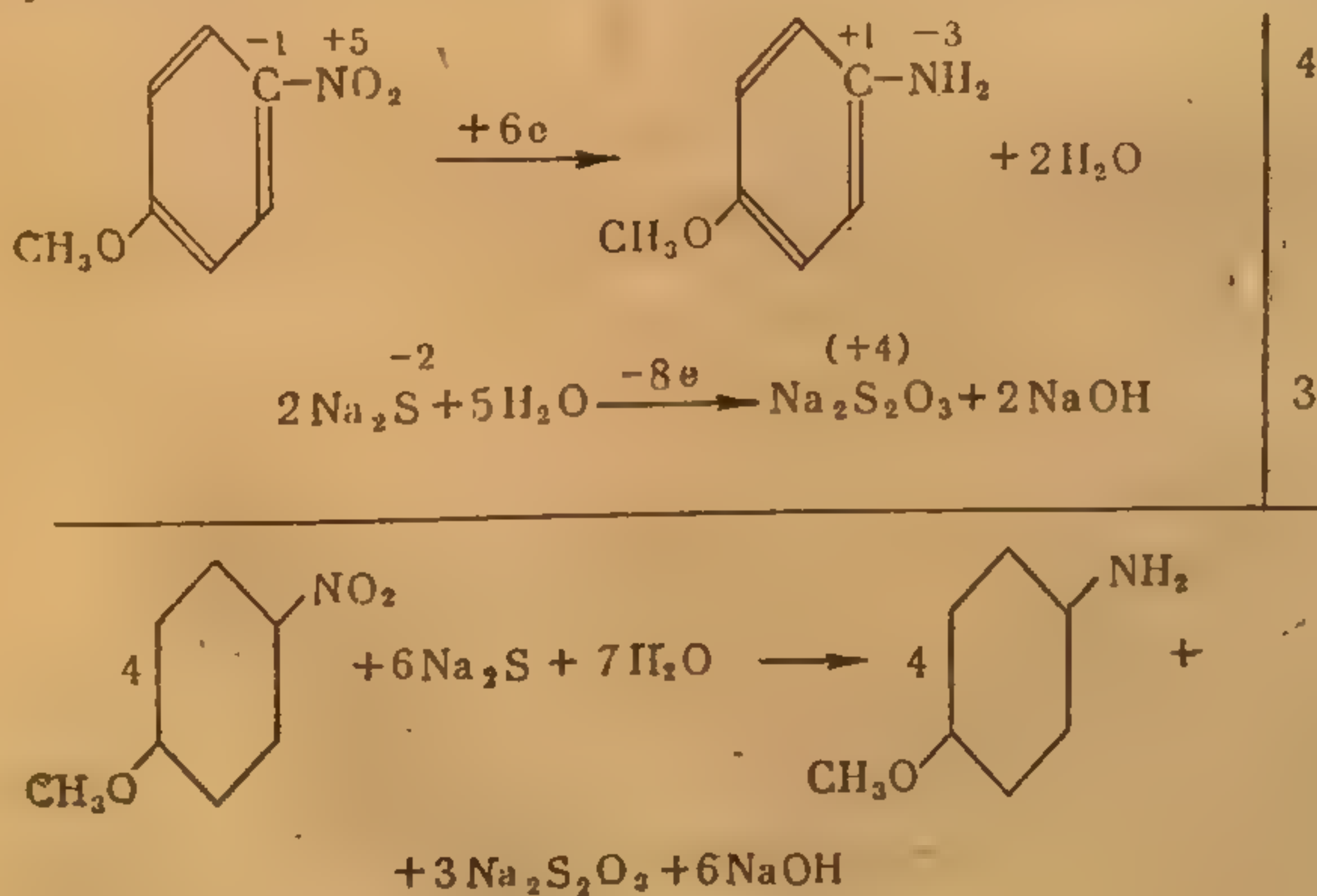


Рис. 30. Схема производства пара-анизидина.

1—аппарат для выплавки и растворения сернистого натрия; 2—мерник для раствора сернистого натрия; 3—редуктор; 4—обратный холодильник; 5—отстойник-промыватель; 6—мерник для горячей воды; 7—монтежу с обогревом; 8—друк-фильтр; 9—вакуум-перегонный куб; 10—противень для смолы; 11—конденсатор; 12 и 13—вакуум-приемники.

гревают до 100°. Нитропродукт эмульгируется в растворе сернистого натрия и восстанавливается в соответствующее аминосоединение по уравнению реакции:





Процесс восстановления длится несколько часов; конец его определяется по точке застывания взятой из редуктора пробы продукта (температура плавления пара-анизида 57°, пара-фенетида 3°).

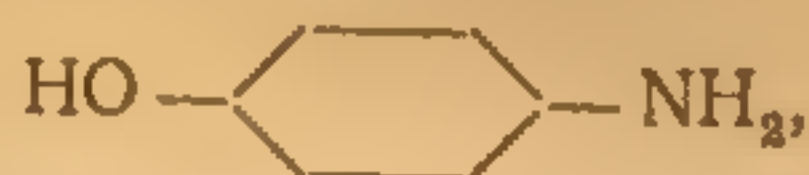
По окончании восстановления реакционной массе дают отстояться в теплом состоянии, после чего нижний слой—отработанный щелок—выпускают в трап.

Технический аминпродукт промывают несколько раз горячей водой и после отстаивания перекачивают по обогреваемому трубопроводу через друк-фильтр с обогревом в вакуум-перегонный аппарат.

Перегонку ведут в вакууме при остаточном давлении 40—45 мм ртутного столба и температуре около 150° (температура кипения пара-анизида при атмосферном давлении 243°, пара-фенетида 245°). Собирают две фракции: первую фракцию, перегоняющуюся до 145° и содержащую много воды, направляют снова в производство; вторую фракцию, содержащую чистый продукт, сливают из вакуум-приемников в горячем состоянии в барабаны из оцинкованного железа, где она застывает (при производстве пара-анизида, твердого продукта); или в бочки (при производстве пара-фенетида, жидкого продукта).

Оставшийся в аппарате кубовый остаток (смола) в горячем состоянии выпускают через нижний штуцер.

§ 5. Производство пара-аминофенола. Сернистым же натрием ведут восстановление нитрозогруппы в производстве пара-аминофенола

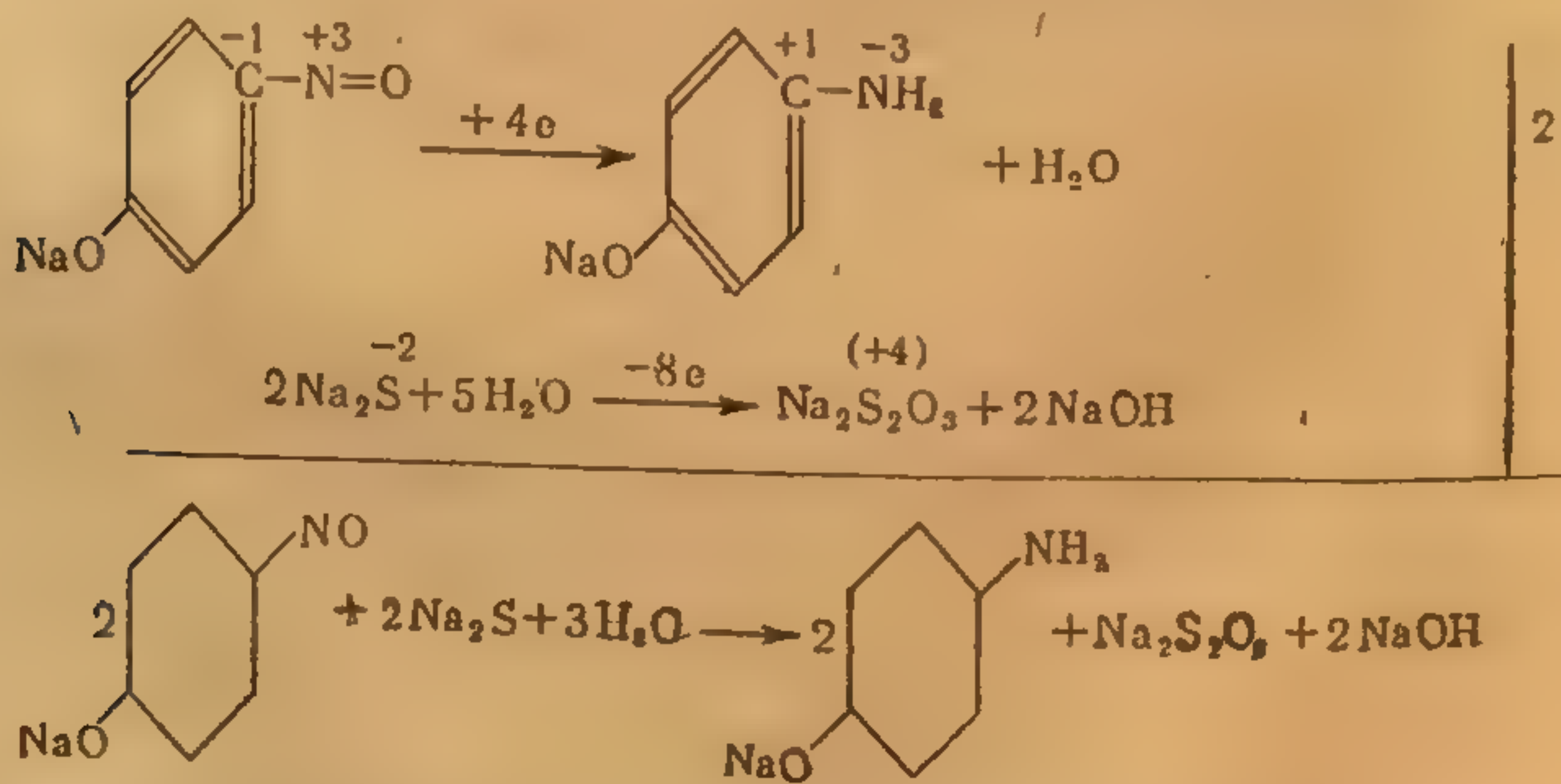


являющегося полупродуктом при синтезе ряда лекарственных препаратов.

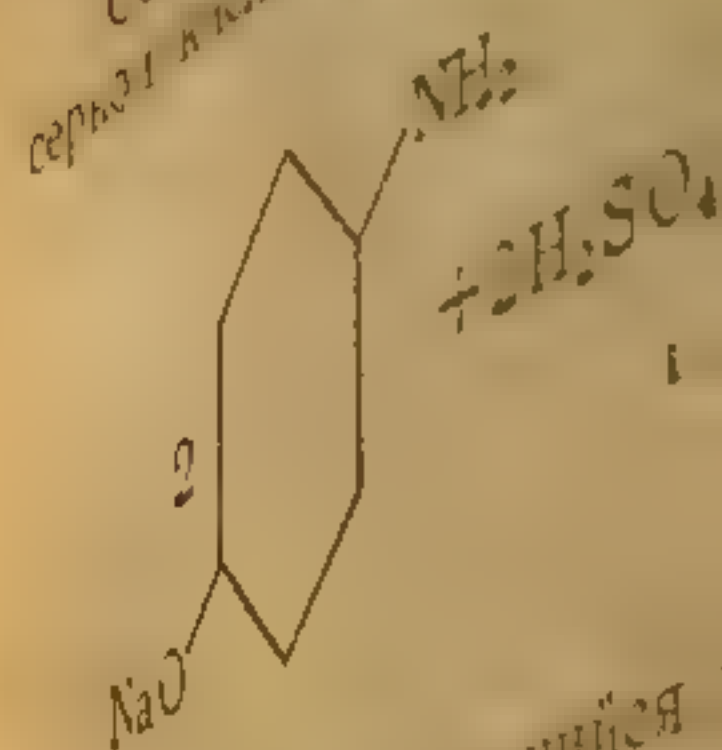
Сырьем для производства пара-аминофенола служит пара-нитрозофенолят (см. Гидроксирование, § 1), к водному раствору которого добавляют отстоявшийся раствор сернистого натрия.

Восстановление ведут при 40°, причем редуктор охлаждают через водяную рубашку.

Реакция восстановления выражается следующим уравнением:



По окончании восстановления в реакционную массу добавляют активированный уголь и перекачивают её через друк-фильтр в осадитель.



Закристаллизовавшийся  
пара-аминофенол отфугивать  
мелким активированным углем  
и фугат.

§ 6. Каталитическое гидро-  
катализатором гидро-  
связью. применяется газом  
ный катализатор с активной  
зависит в основном успех

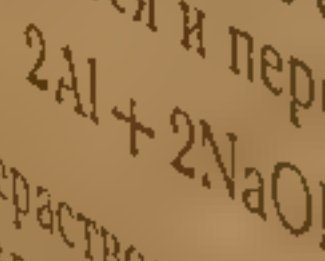
Чаще всего в качестве на-  
применяют активированный по-  
катализатор за свою способно-  
хот называется «пирофорным  
ель никелем».

Для получения никелево-  
влияют примерно с полутонным  
вый сплав содержит около 40%

Сплавление ведут в тигле  
чаще расплавляют алюминий  
его примерно до 1000°. При  
считанное количество дробле-  
Растворение никеля в распла-  
сплав вначале густеет, затем  
шается до 1500°. После тщате-  
ль в тигель вынимают из печи  
Продолжительность плавки  
около 10 кг. Температура

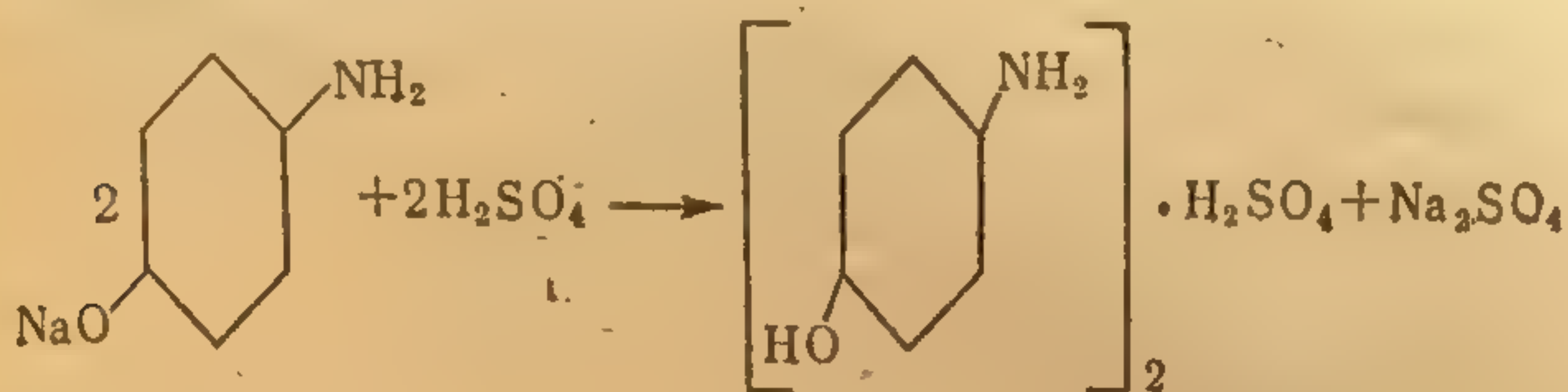
Полученный слиток до-  
которые далее измельчают в  
активированного никеля пор-  
которое состоит в обработке  
милый выщелачивается и пер-

Никель, нерастворимый  
порошка. Травление сопровож-  
дотому во избежание выбора  
лом при охлаждении водой  
чтобы температура была не-  
травление должно производ-  
травления с соблюдением с  
По окончании растворения  
дает на дно и промывается





Осаждение ведут нейтрализацией теплого раствора пара-аминофенолята серной кислотой:



Закристаллизовавшийся при охлаждении труднорастворимый сульфат пара-аминофенола отфуговывают и перекристаллизовывают из воды с применением активированного угля. Чистый пара-аминофенол сушат при 60° и фасуют.

§ 6. Каталитическое гидрирование молекулярным водородом. При каталитическом гидрировании молекулярным водородом, как уже было сказано, применяется газообразный водород под давлением и специальный катализатор с активной поверхностью. От активности катализатора зависит в основном успех процесса гидрирования.

Чаще всего в качестве наиболее доступного и дешевого катализатора применяют активированный порошкообразный металлический никель. Этот катализатор за свою способность загораться при соприкосновении с воздухом называется «пирофорным никелем», а по способу получения—«скелетным никелем».

Для получения никелевого катализатора металлический никель сплавляют примерно с полутонным по весу количеством алюминия, так что готовый сплав содержит около 40% никеля и около 60% алюминия.

Сплавление ведут в тигельной электропечи таким образом, что сначала расплавляют алюминий (температура плавления 670°) и нагревают его примерно до 1 000°. При этой температуре постепенно прибавляют рассчитанное количество дробленого никеля (температура плавления 1 450°). Растворение никеля в расплавленном алюминии идет с выделением тепла; сплав вначале густеет, затем снова разжижается и температура его повышается до 1 500°. После тщательного перемешивания сплава графитовой палкой тигель вынимают из печи и сплав выливают в чугунную изложницу. Продолжительность плавки около 4 часов при весе получаемого слитка около 10 кг. Температура плавления сплава 1 300°.

Полученный слиток довольно хрупок и легко разбивается на куски, которые далее измельчают в порошок в шаровой мельнице. Для получения активированного никеля порошок сплава подвергают травлению щелочью, которое состоит в обработке его 25% раствором NaOH. При травлении алюминий выщелачивается и переходит в раствор в виде алюмината по реакции:



Никель, нерастворимый в щелочи, остается в виде мелкого тяжелого порошка. Травление сопровождается выделением газообразного водорода, поэтому во избежание выброса сплав постепенно добавляют к раствору щелочи при охлаждении водой через рубашку аппарата с такой скоростью, чтобы температура была не выше 30°. Вследствие выделения водорода травление должно производиться в специальном огневзрывобезопасном помещении с соблюдением соответствующих правил техники безопасности.

По окончании растворения алюминия оставшийся «скелет» никеля оседает на дно и промывается водой путем многократной декантации. Сначала



промывку ведут водопроводной водой, затем дистиллированной до нейтральной реакции на фенолфталеин.

Отмытый катализатор хранят под слоем воды, так как при доступе воздуха он энергично окисляется до  $Ni_2O_3$ , что сопровождается накаливанием и полным сгоранием (отсюда название «пирофорный»). Вследствие этого готовый катализатор не подвергают ни фильтрации, ни взвешиванию и готовят на загрузку в требуемом количестве путем травления рассчитанного весового количества сплава.

Активность катализатора при хранении падает (за счет растворенного в воде кислорода), поэтому он должен применяться по возможности свежеприготовленным.

Дальнейшую работу по процессу гидрирования ведут в следующем порядке.

1. В автоклав (рис. 31) загружают воду, порцию катализатора с водой и подлежащий гидрированию продукт, после чего люк автоклава герметически закрывают. Для проверки герметичности в аппарате создают давление в 15 атм при помощи сжатого азота.

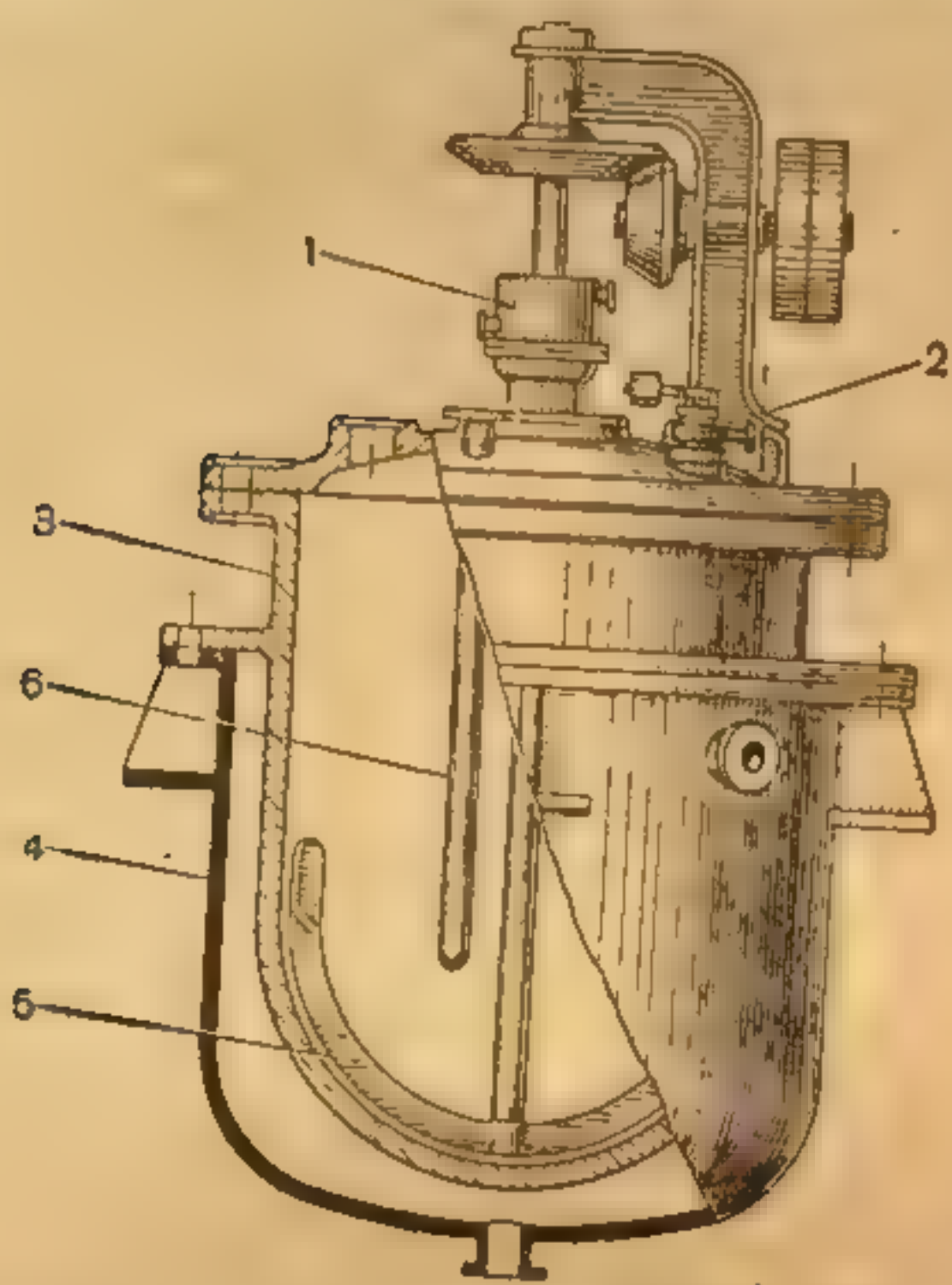


Рис. 31. Автоклав для гидрирования газообразным водородом.

1—охлаждение сальника; 2—предохранительный клапан; 3—корпус автоклава (литая сталь); 4—рубашка (сварная); 5—якорная мешалка; 6—гильза для термометра.

2. Проверенный на герметичность автоклав 2—3 раза продувают азотом путем создания давления и спуска его через воздушку, оставляя каждый раз в автоклаве не менее 1 атм избыточного давления. Таким образом, из автоклава удаляют весь воздух, который, с одной стороны, вредил бы процессу гидрирования, а с другой—мог создать с водородом гремучую смесь.

3. По окончании продувки автоклава азотом ведут такую же продувку его водородом для вытеснения всего азота во избежание разбавления им загружаемого водорода.

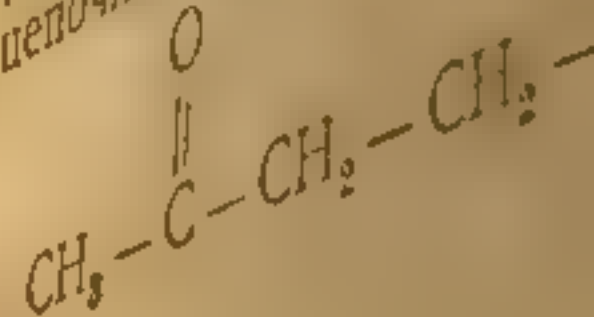
4. По окончании вытеснения азота в автоклав дают из баллона водород до требуемого давления (15—20 атм) и ведут восстановление при хорошем перемешивании, так как тяжелый порошок никеля легко слеживается на дне автоклава. Необходимую температуру реакции регулируют по мере надобности либо нагреванием паром, либо охлаждением водой. Обычно требуемая температура реакционной массы

лежит в пределах 60—100°. О ходе процесса гидрирования судят по снижению давления в автоклаве (вследствие поглощения вступающего в реакцию водорода), которое периодически поднимается до начальной величины впуском нового количества водорода из баллона. Гидрирование считается практически законченным, когда снижение давления становится незначительным.

5. До открывания автоклава его необходимо снова продуть азотом, чтобы удалить оставшийся водород.

Вся работа с водородом, особенно в присутствии катализатора, очень взрывоопасна и требует точного соблюдения указанных мероприятий техники безопасности.

§ 7. Гидрирование с новительное) проводящееся од рого получается цепочка акрилина:



Технологически этот (рис. 32). Через люк в а готовленную заранее пор чество аминокетона, пред ждкость.

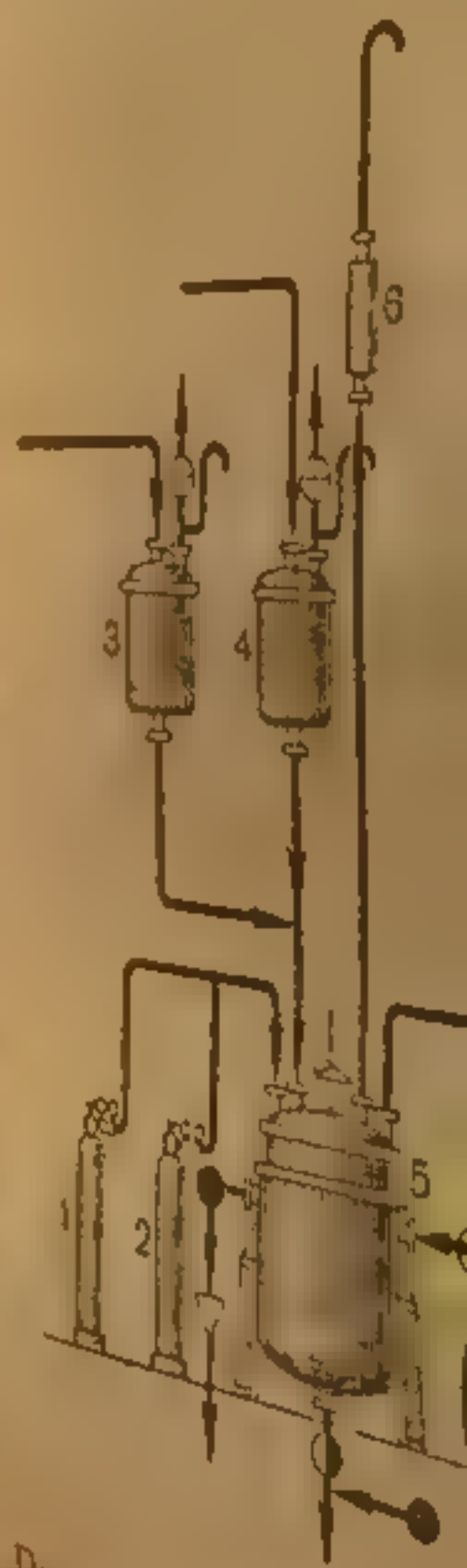


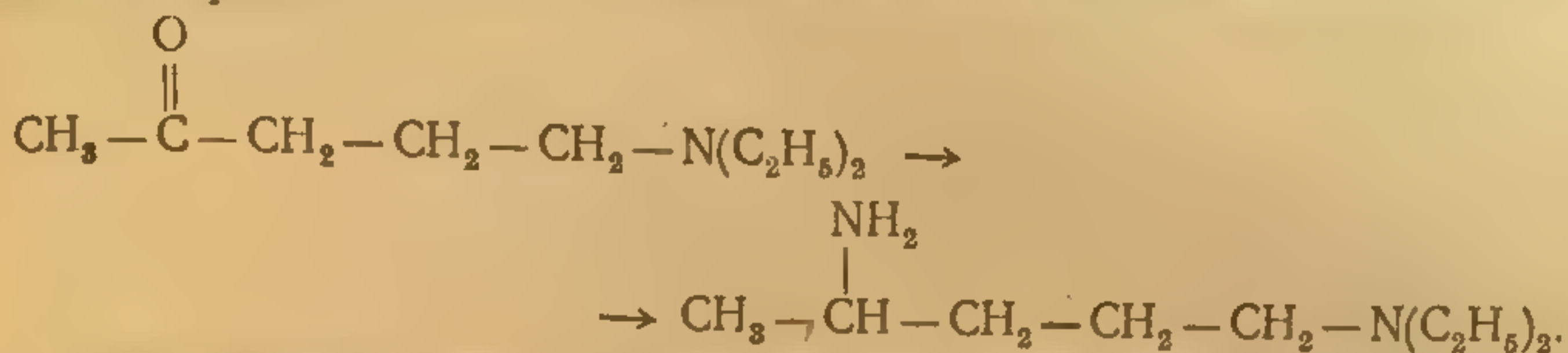
Рис. 32. Схема установ

1—баллон с азотом; 2—устройство для регулирования давления; 3—кран; 4—манометр для реакции; 5—автоклав; 6—якорная мешалка; 7—дефлегматор; 8—приемник 1 ф

Затем люк автоклава герметически аппарата аз проверки по манометру, гер дма хлористого аммония тамина, смоченного соля После установления г сначала азотом, затем всдор яла в 15 атм. Одновременно масс, посредством парово



§ 7. Гидрирование с одновременным аминированием. Примером гидрирования молекулярным водородом может служить редуцирующее (восстановительное) аминирование диэтиламино-4-пентанона (аминокетона), сопровождаемое одновременным введением аминогруппы, в результате которого получается диэтиламино-4-аминопентан (диамин), или так называемая цепочка акрихина:



Технологически этот процесс осуществляют следующим образом (рис. 32). Через люк в автоклав загружают 25% раствор аммиака, приготовленную заранее порцию никелевого катализатора и требуемое количество аминокетона, представляющего собой не смешивающуюся с водой жидкость.

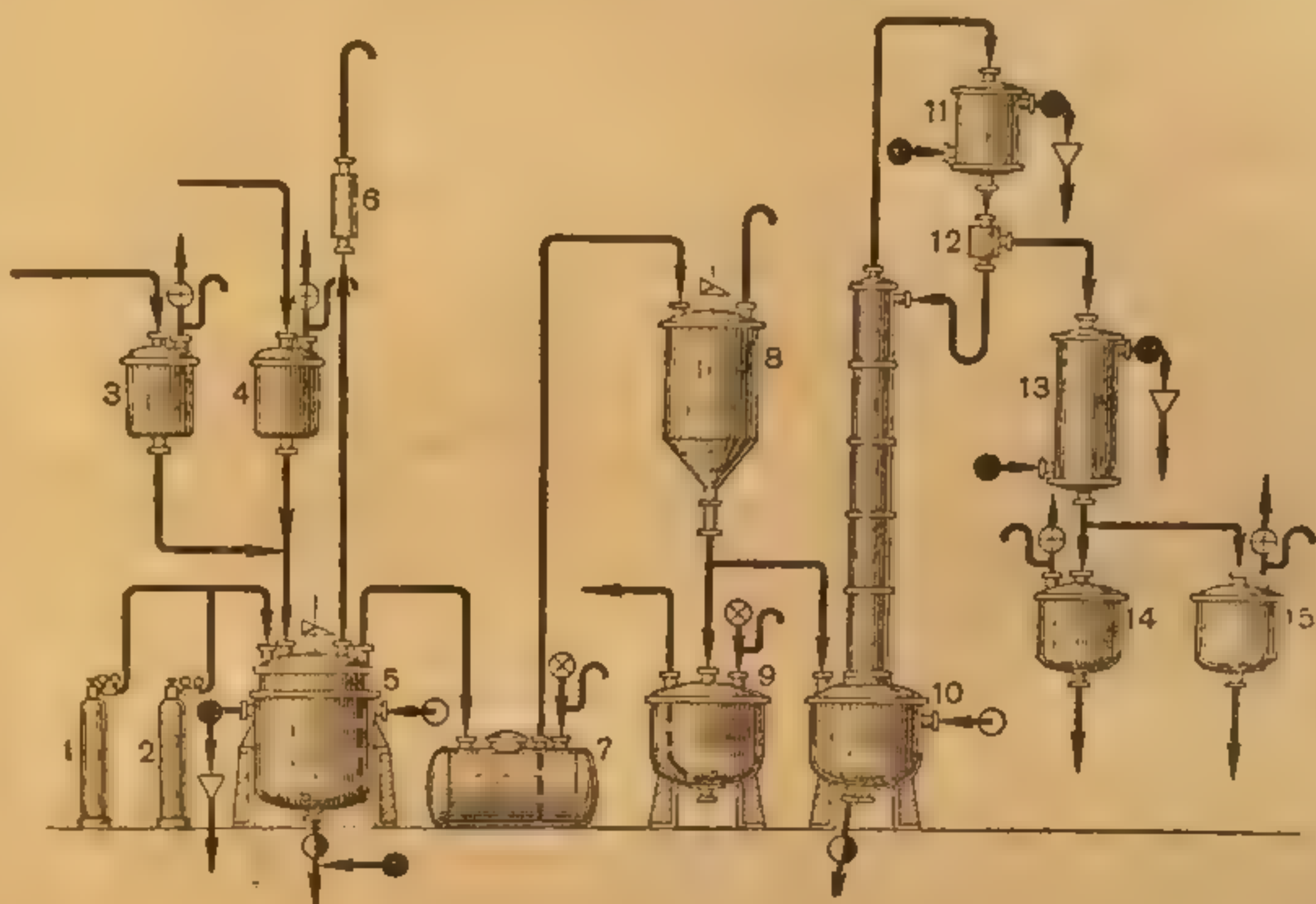


Рис. 32. Схема установки для гидрирования (производство диэтиламино-4-аминопентана).

1 — баллон с азотом; 2 — баллон с водородом; 3 — мерник для аммиачной воды; 4 — мерник для диэтиламинопентанона; 5 — автоклав; 6 — огнезащитный преградитель; 7 — монтажная емкость для реакционной массы; 8 — делительная воронка; 9 — приемник отработанной щелочи и катализатора; 10 — ректификационная колонна для диамина; 11 — дефлегматор; 12 — разделитель; 13 — конденсатор; 14 — вакуум-приемник I фракции; 15 — вакуум-приемник II фракции.

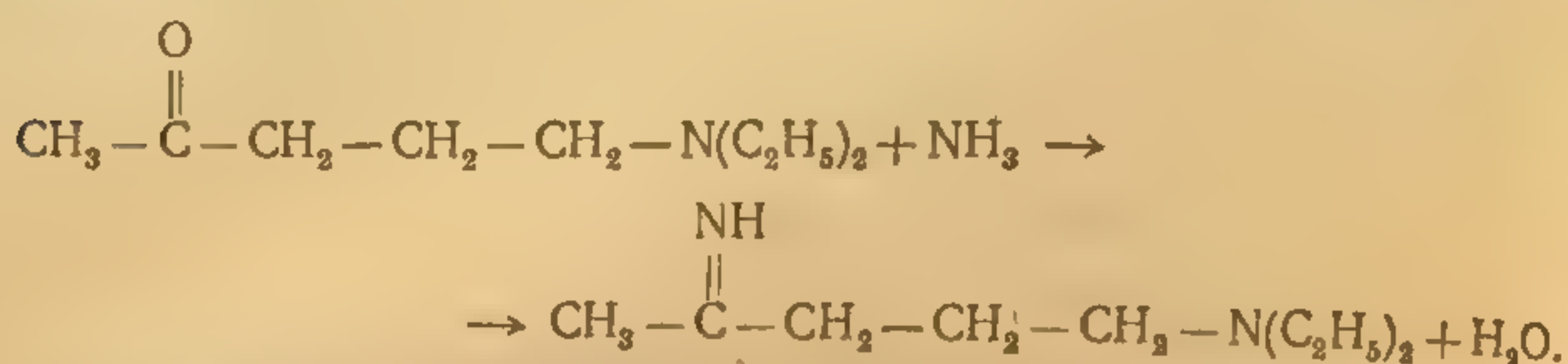
Затем люк автоклава герметически закрывают и производят проверку герметичности аппарата азотом под давлением. В данном случае, помимо проверки по манометру, герметичность устанавливают по отсутствию белого дыма хлористого аммония при поднесении к краю крышки люка ватного тампона, смоченного соляной кислотой.

После установления герметичности производят продувку автоклава сначала азотом, затем водородом и наполнение водородом до рабочего давления в 15 атм. Одновременно пускают мешалку и нагревают загруженную массу посредством паровой рубашки до 95°.

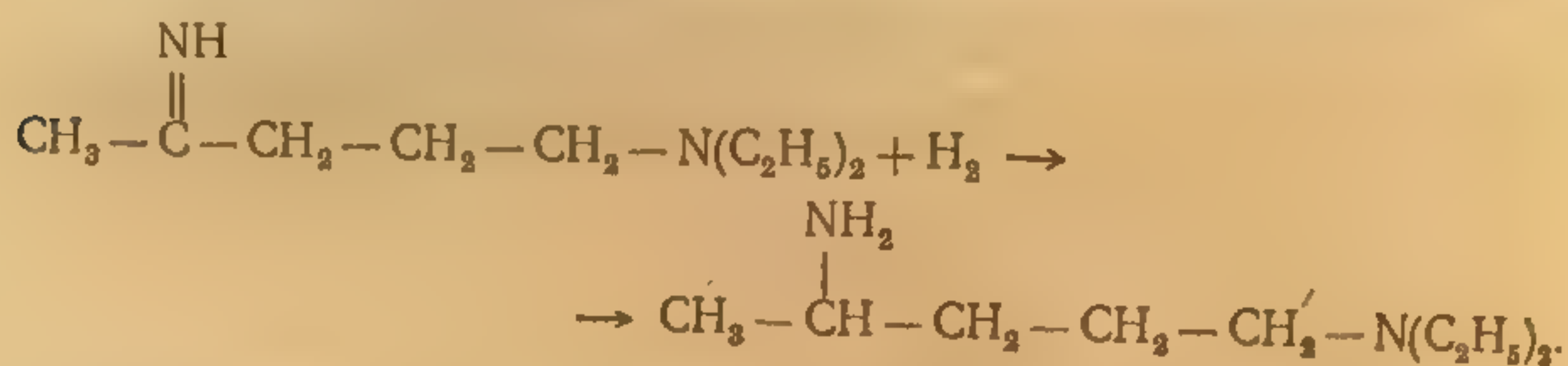


Происходящую при редукирном аминировании реакцию можно представить идущей в две фазы.

1. Сначала происходит аминирование кетогруппы с образованием кетимина:



2. Затем происходит присоединение водорода по месту двойной связи с образованием аминогруппы:



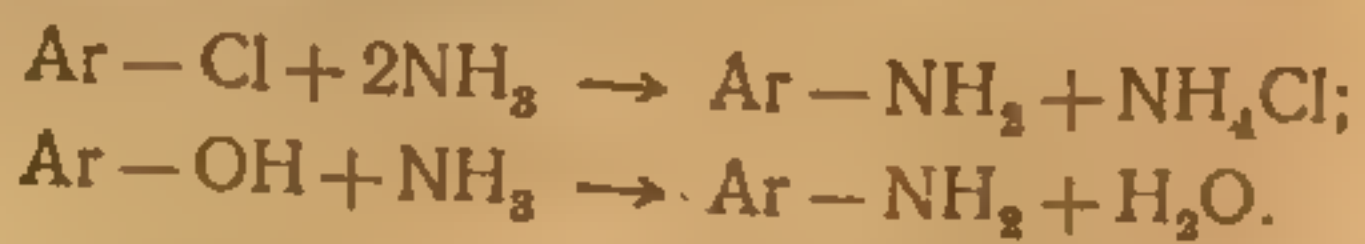
Пирофорный никель, повидимому, служит катализатором для обеих фаз реакции.

По мере хода гидрирования давление в автоклаве падает. При снижении его до 10 атм в автоклав подают новое количество водорода из баллона до получения начального давления 15 атм. Такое пополнение давления производят до прекращения его падения, что считается концом гидрирования.

По окончании гидрирования реакционную массу охлаждают до 55°, спускают давление и продувают автоклав азотом. После этого реакционную массу передавливают в аппарат для выделения диамина, куда добавляют твердой щелочи. Сначала ведут перемешивание для растворения каустика, а затем мешалку останавливают и диамину дают отстояться от раствора водной щелочи, который вместе с отработанным катализатором выпускают через нижний штуцер.

Верхний слой представляет собой технический диамин, который очищают перегонкой в вакууме при остаточном давлении 15—20 мм ртутного столба и температуре 90—110°.

§ 8. Аминирование хлор- и оксипроизводных. Кроме образования аминогруппы восстановлением нитро-, нитрозо- или иминогруппы, она может быть введена непосредственно действием аммиака на соединения, содержащие хлор или гидроксил:



Эти процессы аминирования ароматических соединений, коренным образом отличающиеся от классического метода Н. Н. Зинина, начинают находить все более широкое распространение в технологии органического синтеза, хотя и требуют применения высокого давления (50—100 атм) и температуры порядка 150—200° и выше даже при условии использования специальных катализаторов, обычно комплексных солей меди.

Вследствие этого сн...  
при осуществлении в кру...  
изводства.  
Наиболее часто в про...  
хлорпроизводных. Так, на...  
легкодоступного хлорбенз...  
мел с аммиаком до 200—...  
ших трубчатках при про...



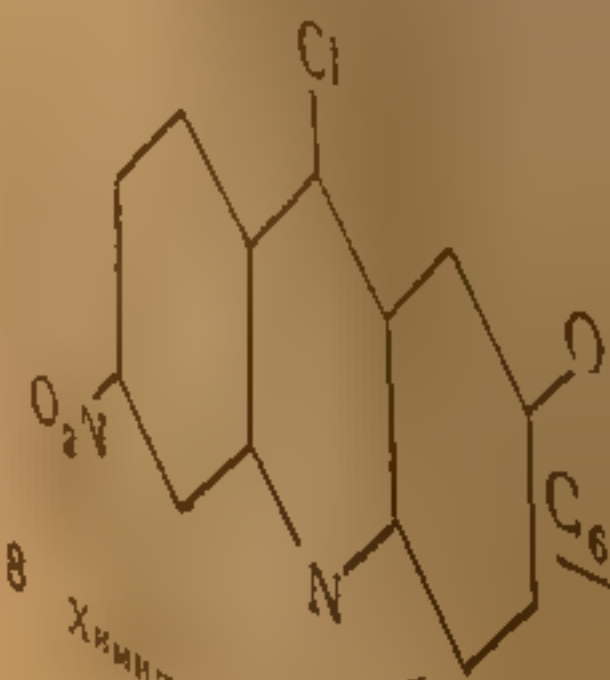
Процесс аммонолиза...  
положении к хлору како...  
ирование, § 4).

Так, например, амин...  
ство, называемое белым с...  
греванием пара-хлорбенз...  
одновалентной меди до 20...  
является функцией упру...  
аммиака.

Реакция идет по ур...



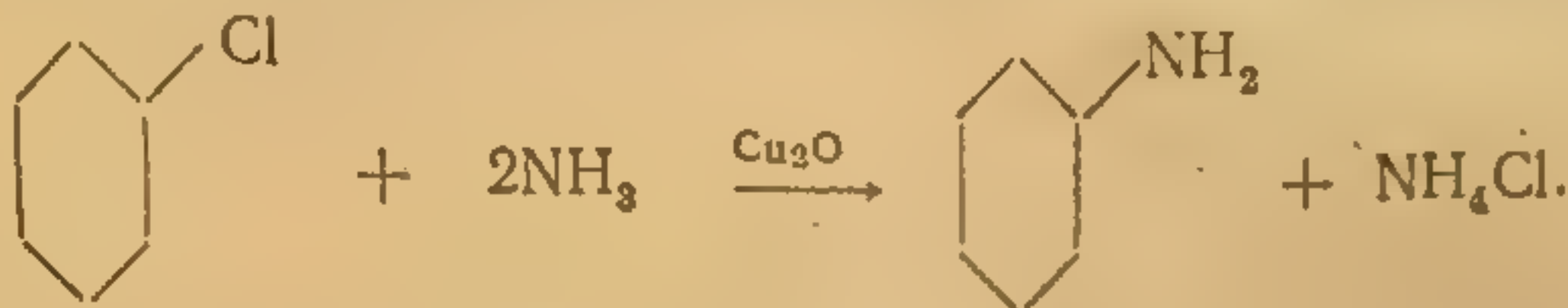
Что касается замены...  
вание, § 1), то в химико...  
не имеют общего примен...  
подвижности феноксипро...  
важного антисептического...  
указывалось (см. Гидро...  
акридан легко образуетс...  
соответствующего 9-хлор...  
дина, при условии отсут...  
температуре около 100°...  
исходит аминирование с...  
схеме:





Вследствие этого они технически и экономически целесообразны лишь при осуществлении в крупном масштабе и при непрерывном процессе производства.

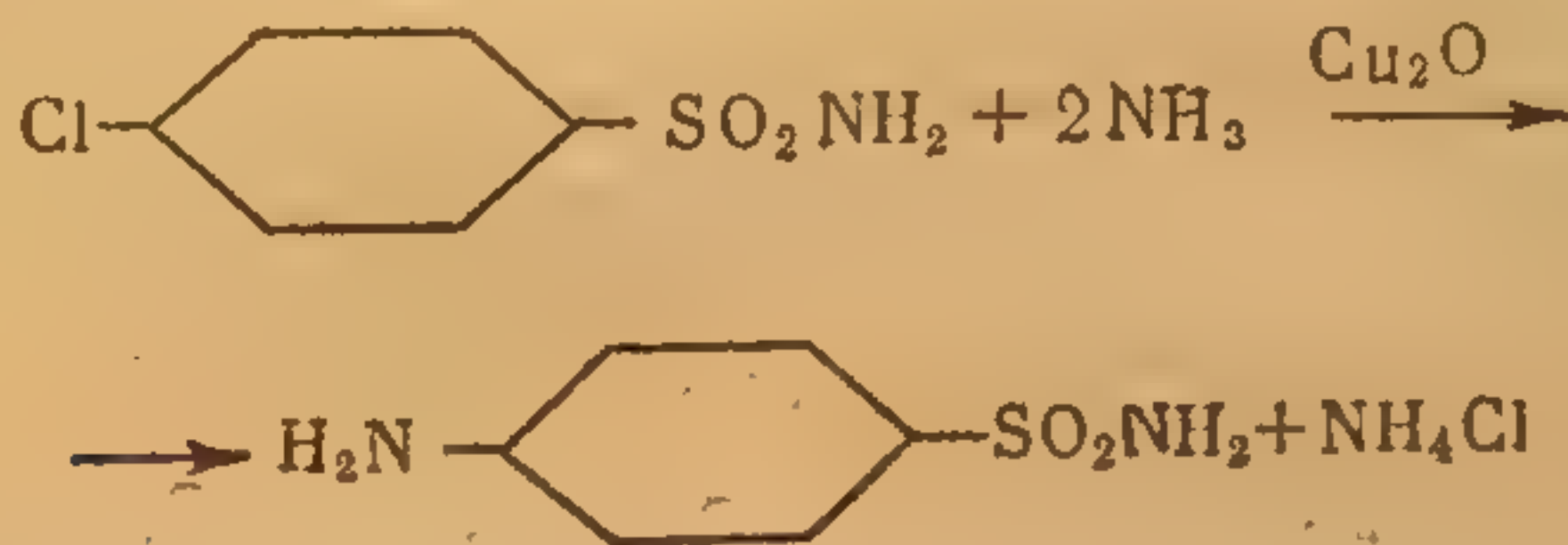
Наиболее часто в промышленности встречается процесс аммонолиза хлорпроизводных. Так, например, для получения анилина из дешевого и легкодоступного хлорбензола последний нагревают в присутствии закиси меди с аммиаком до 200—230° и давления 70 атм. в непрерывно работающих трубчатках при продолжительности контакта в 2—3 часа:



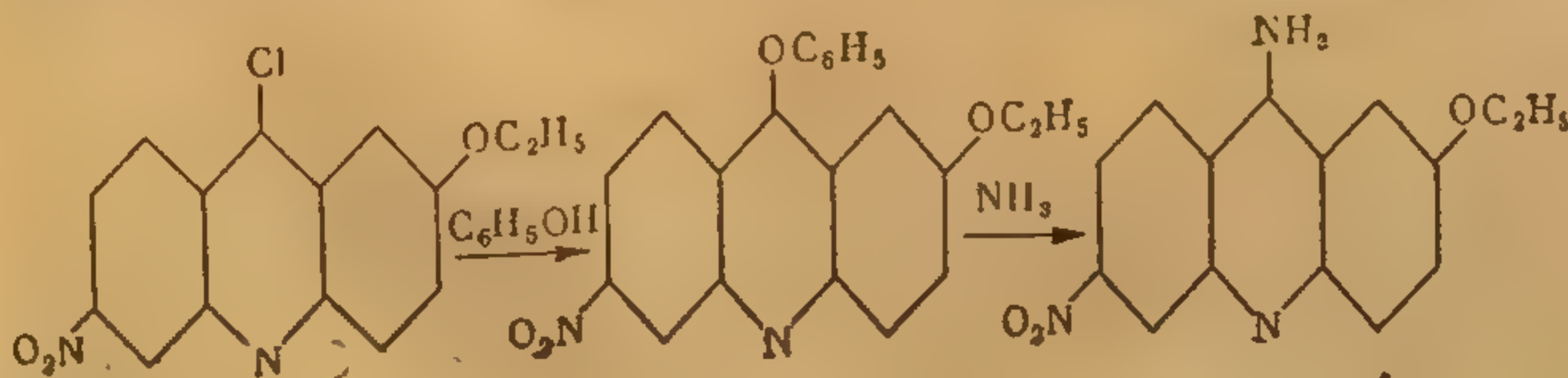
Процесс аммонолиза значительно ускоряется при наличии в паре к хлору какого-либо заместителя второго рода (см. Галогенирование, § 4).

Так, например, амид сульфаниловой кислоты (лекарственное вещество, называемое белым стрептоцидом) с хорошим выходом получается нагреванием пара-хлорбензолсульфамида с аммиаком в присутствии солей, одновалентной меди до 200° и давления 80 атм. Давление в данном случае является функцией упругости паров примерно 40% водного раствора аммиака.

Реакция идет по уравнению:

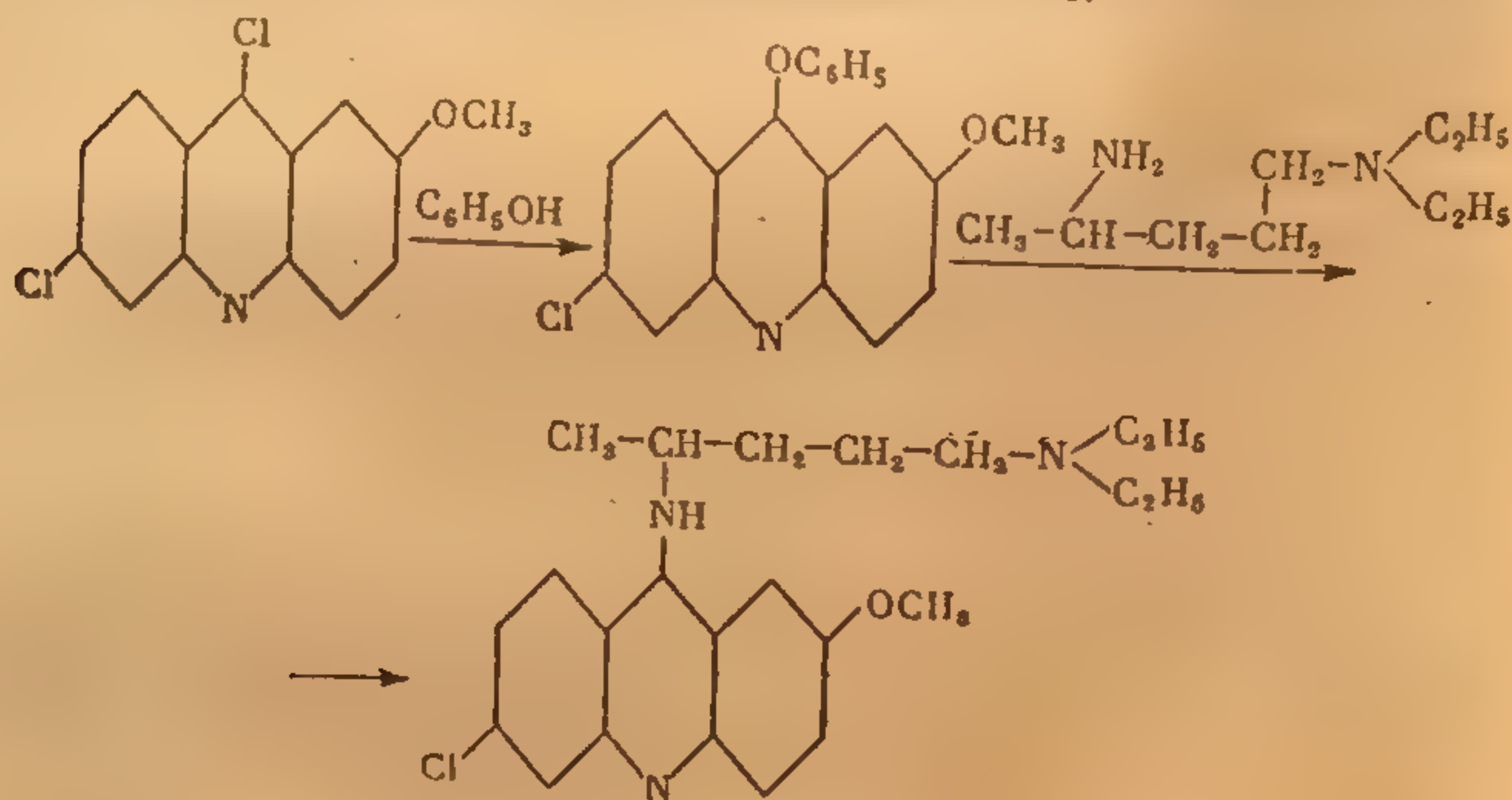
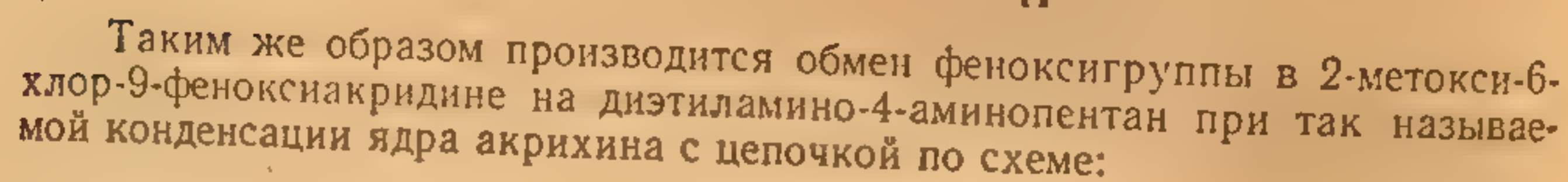


Что касается замены гидроксила на аминогруппу (см. Гидроксилирование, § 1), то в химико-фармацевтической промышленности эти процессы не имеют общего применения, за исключением, например, использования подвижности феноксипроизводного этоксинитроакридина в производстве важного антисептического препарата, называемого риванолом. Как уже указывалось (см. Гидроксилирование, § 2), 2-этокси-6-нитро-9-феноксиакридин легко образуется при умеренном нагревании фенольного раствора соответствующего 9-хлорпроизводного, т. е. 2-этокси-6-нитро-9-хлоракридина, при условии отсутствия влаги. Если в этот фенольный раствор при температуре около 100° пропускать сухой газообразный аммиак, то происходит аминирование с заменой феноксигруппы аминогруппой согласно схеме:





6. Как выделяется в процессе электролиза в водном растворе щелочных металлов водород?
7. Каково строение молекулы аммиака?
8. Каковы свойства аммиака?
9. В чем заключается значение аммиака в промышленности?
10. Почему аммиак называют «жидким азотом»?
11. Каково строение молекулы азотной кислоты?
12. Опишите процесс получения азотной кислоты из аммиака.
13. Каковы свойства азотной кислоты?
14. Опишите процесс получения аммиака из азотной кислоты.
15. Опишите процесс получения аммиака из азотной кислоты.
16. Как получают аммиак из азотной кислоты?
17. Каковы свойства аммиака?
18. Как получают аммиак из азотной кислоты?
19. Как получают аммиак из азотной кислоты?
20. В чем состоит значение аммиака в промышленности?

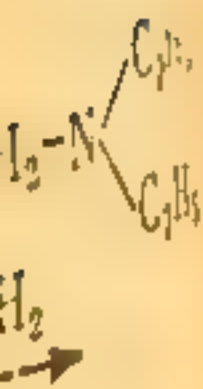


1. В чем заключается процесс восстановления с электронной точки зрения.
2. Какова наиболее часто применяемая в технике реакция восстановления и кем она открыта.
3. К какому типу реакций относятся процессы восстановления.
4. В каких условиях молекулярный водород действует восстанавливающе.
5. В чем состоит механизм процесса восстановления металлическим железом в среде электролитов.



6. Как выделяется продукт восстановления из реакционной массы при восстановлении металлическим железом.
7. Каково строение солей аминов.
8. Каковы схемы восстановления нитро- и нитрозосоединений сернистыми щелочами.
9. В чем заключается особенность восстановления дисульфидом.
10. Почему при восстановлении бисульфитом образуются сульфаминовые кислоты.
11. Каково строение и каковы восстановительные свойства гидросульфита.
12. Опишите производство анилина.
13. Каковы правила техники безопасности при работе с анилином и другими аминами.
14. Опишите производство пара-анизидина из пара-нитроанизола.
15. Опишите производство пара-аминофенола из пара-нитрозофенолята.
16. Как получается никелевый катализатор.
17. Каковы правила техники безопасности при гидрировании молекулярным водородом в автоклаве.
18. Как производится редутивное аминирование кетогруппы.
19. Как производится аммонолиз хлорпроизводных.
20. В чем состоит процесс аминирования 9-феноксипроизводных акридина.

2-метокс-  
ак называ-



точка зрения  
новления и ак  
становления  
еским же-  
300



## ГЛАВА VII

### ДИАЗОТИРОВАНИЕ И НИТРОЗИРОВАНИЕ

§ 1. Диазотирование, действие азотистой кислоты на амины, строение солей диазония. Диазотированием называется процесс, в результате которого образуются так называемые диазосоединения, характеризующиеся наличием отрицательно заряженной диазо- (или диазониевой) группы —  $N_2 - Ap^-$ , где  $Ap^-$  — анион какой-либо минеральной кислоты. Свободной валентностью диазогруппа присоединена к какому-либо положительно заряженному ароматическому радикалу (арилу)<sup>1</sup>, вследствие чего диазосоединение представляет собой электронейтральную молекулу общей формулы:



где:

$Ar = -C_6H_5, -C_6H_4NO_2$  и т. п., а  $Ap = -Cl, -SO_3H, -NO_3$  и т. п.

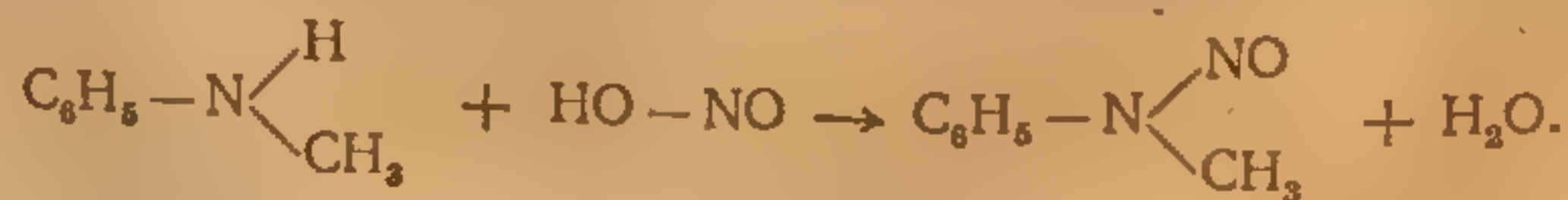
Таким образом, диазогруппа является отрицательно заряженным заместителем (первого рода).

Диазосоединения образуются из солей первичных ароматических аминов при действии на них азотистой кислоты:



На вторичные и третичные ароматические амины азотистая кислота действует нитрозирующе, т. е. вводит в ароматическую молекулу в качестве заместителя кислотный остаток — положительно заряженную нитрозогруппу —  $NO$ .

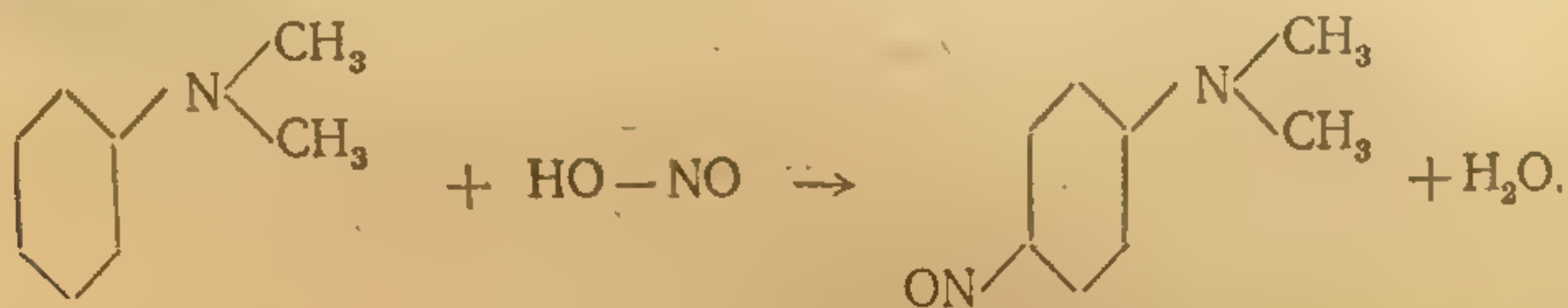
При действии азотистой кислоты на вторичные ароматические амины нитрозогруппа становится на место атома водорода аминогруппы:



<sup>1</sup> Соединения, в которых обе валентности двухатомной азотной группы —  $N_2$  —, называемой азогруппой, связаны с ароматическими радикалами, называются азосоединениями, например:  $C_6H_5 - N = N - C_6H_5$  азобензол.

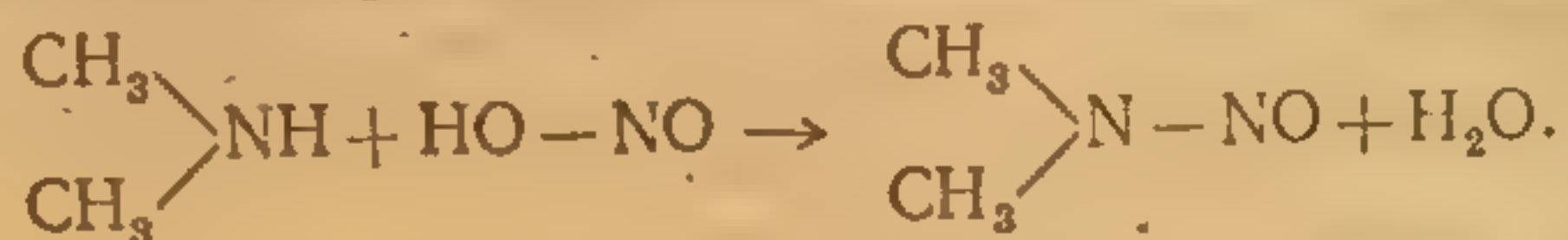


При действии азотистой кислоты на третичные ароматические амины нитрозогруппа становится на место атома водорода в ядро в пара-положение к аминогруппе:

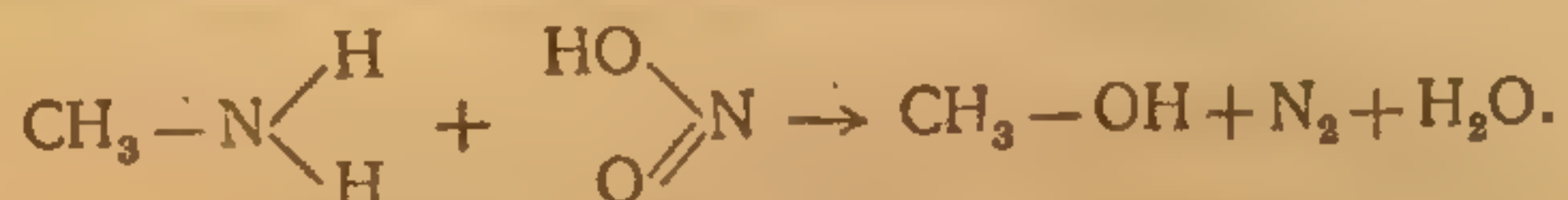


Таким образом, в зависимости от того, на какой ароматический амин (первичный, вторичный или третичный) действует азотистая кислота, происходит либо диазотирование, либо нитрозирование.

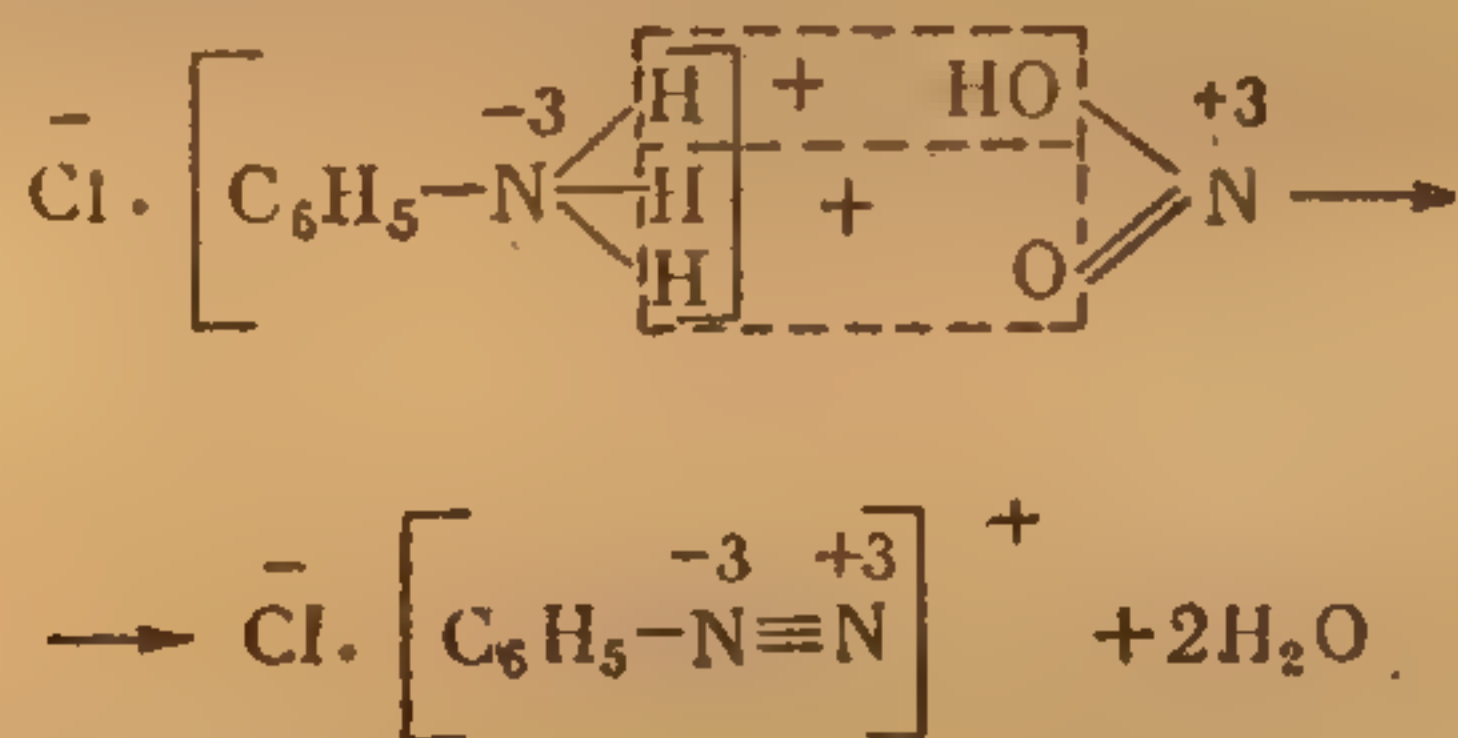
Из алифатических аминов только вторичные реагируют с азотистой кислотой наподобие вторичных ароматических, давая нитрозамины:



Первичные алифатические амины реагируют с азотистой кислотой с образованием спирта и выделением молекулярного азота:

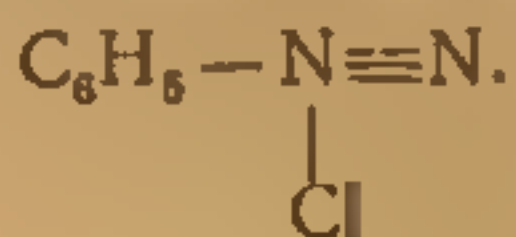


Третичные алифатические амины с азотистой кислотой не реагируют вовсе. Механизм реакции взаимодействия, например, солянокислой соли анилина с азотистой кислотой и образования диазосоединения может быть пояснен следующей схемой:



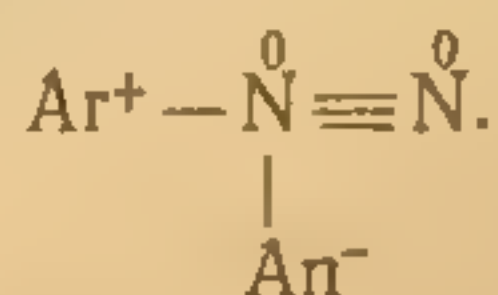
Как видно, диазосоединение представляет собой соль комплексного строения, аналогичную солям аминов (см. Восстановление, § 2) и отличающуюся от них лишь тем, что здесь все три водородных атома при отрицательно заряженном атоме азота заменены положительно заряженным атомом азота. Группировка, стоящая в квадратных скобках, называется диазониевой или просто диазонием, более точно—арилдиазонием, а все соединение в целом представляет собой в данном случае хлористоводородную соль диазония, т. е. хлористый фенилдиазоний.

Для простоты написания эти соединения обычно изображают либо суммарной формулой  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{Cl}$  по аналогии с солями аммония  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , либо структурно как бы с пятивалентным азотом:





Поскольку заряды обоих атомов азота, равные по абсолютной величине, но противоположные по знаку, взаимно уничтожаются, то для простоты можно принять их с нулевым значением и изображать соль диазония с указанием зарядов следующим образом:

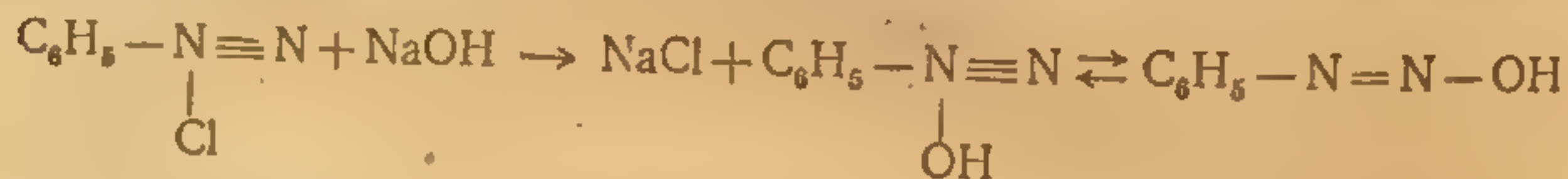


В водном растворе соли диазония диссоциируют на ионы  $[\text{Ar}-\text{N}\equiv\text{N}]^+$  и  $\text{Ap}^-$

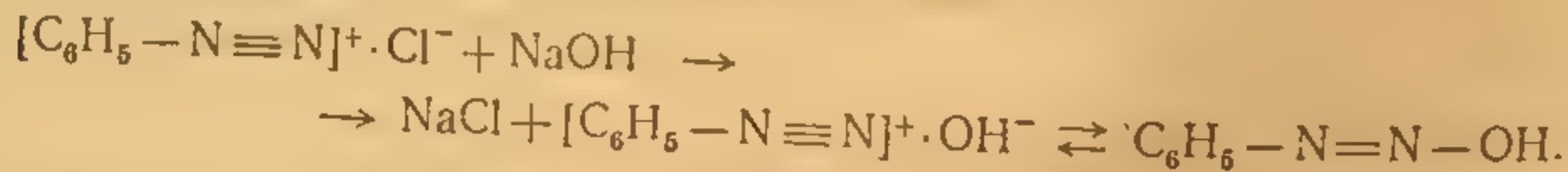
с нейтральной реакцией.

§ 2. Свойства диазосоединений. Соли диазония весьма реакционно-способны и непрочны, в сухом состоянии разлагаются со взрывом и сохраняются лишь при низкой температуре (около  $0^\circ$ ) в растворе или во влажном состоянии и при кислой реакции среды.

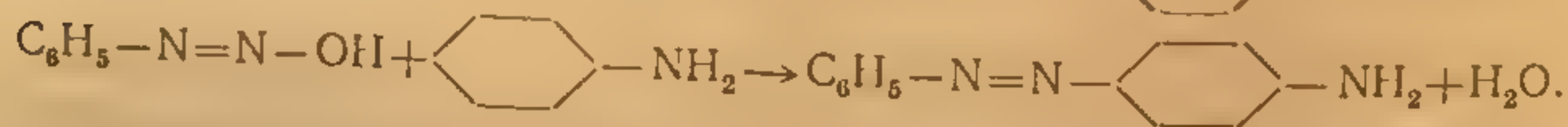
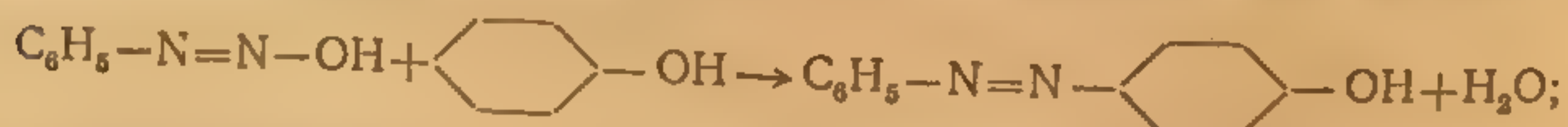
При нейтрализации раствора соли диазония последняя превращается в гидрат окиси фенилдиазония (аналогичный гидрату окиси аммония), который изомеризуется в так называемый диазогидрат, уже не имеющий комплексного строения:



или в более правильном написании:



Диазогидраты на холоду легко вступают с фенолами или ароматическими аминами в реакции так называемого азосочетания. При этом они, сохраняя свою азотную группировку, обменивают гидроксил на соответствующий замещенный арильный остаток с выделением молекулы воды и образованием азосоединения:



Легко видеть, что в этих реакциях диазогидрат действует на фенол или ароматический амин аналогично серной или азотной кислотам при сульфировании или нитровании и что диазоостаток играет роль заместителя (подобно сульфо- или нитрогруппе), вступающего под влиянием ориентирующего действия гидроксила или аминогруппы в ядро в пара-положение (а если оно занято, то в орто-положение).

Получаемые при этом соединения являются азокрасителями<sup>1</sup>, имеющими в некоторых случаях лекарственное применение.

<sup>1</sup> Краситель, т. е. окрашенное и способное окрашивать (закрепляться на волокне) вещество, должен содержать хромофорную (окрашивающую) и ауксохромную (закрепляющую) группы. Первой в азокрасителях является азогруппа  $-\text{N}=\text{N}-$ , второй — гидроксил или аминогруппа.



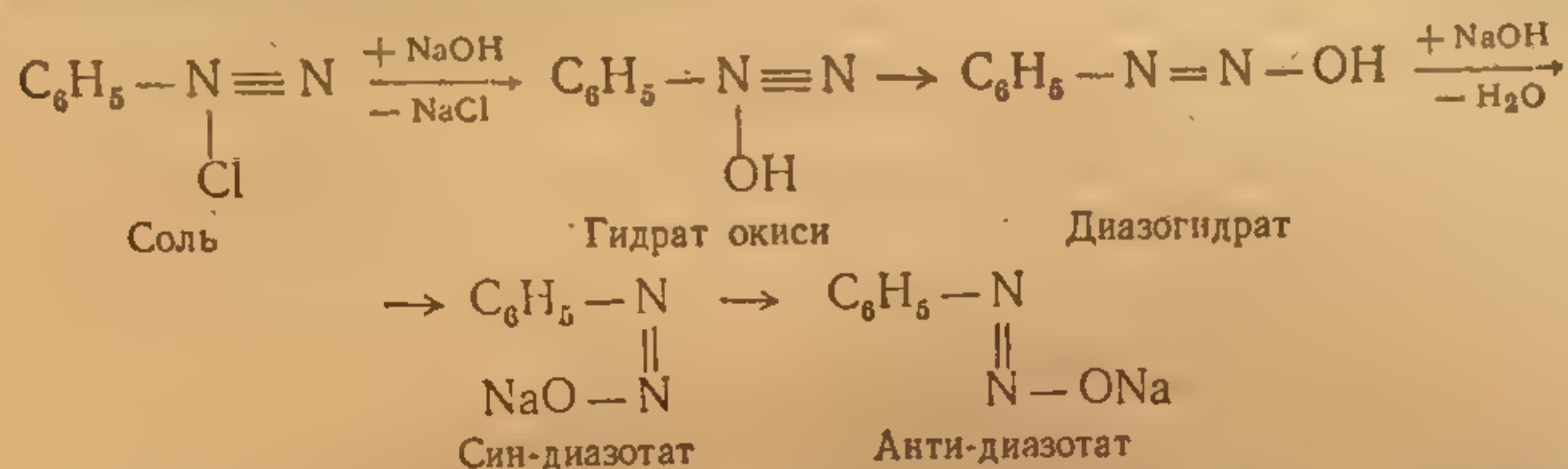
Гидроксил диазогидрата обладает кислыми свойствами (подобно фенольному гидроксилу) и при нейтрализации щелочью образуют соль—диазотат, которая также способна к реакции азосочетания.

Поэтому азосочетание с аминами ведут в слабокислой среде (для перевода амина в раствор), а с фенолами—в слабо щелочной среде (чтобы иметь фенол в растворе в виде фенолята).

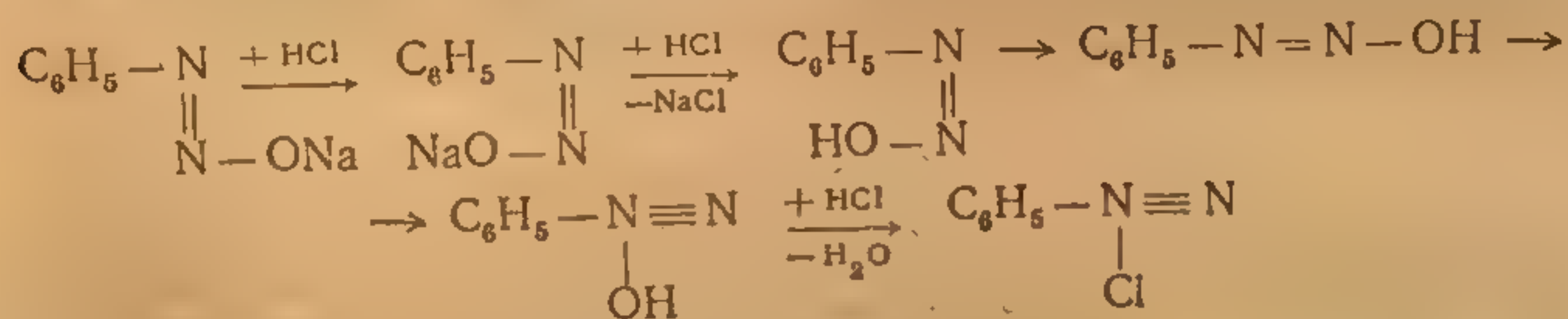
Однако при наличии избытка концентрированной щелочи диазотаты теряют свою реакционную способность и переходят в пассивную нерастворимую форму, выдерживающую повышенную температуру и стойкую в сухом виде.

Это явление объясняется тем, что диазогидраты и получаемые из них нейтрализацией диазотаты имеют син-конфигурацию. В присутствии избытка щелочи син-диазотат изомеризуется в недействительный анти-диазотат<sup>1</sup>.

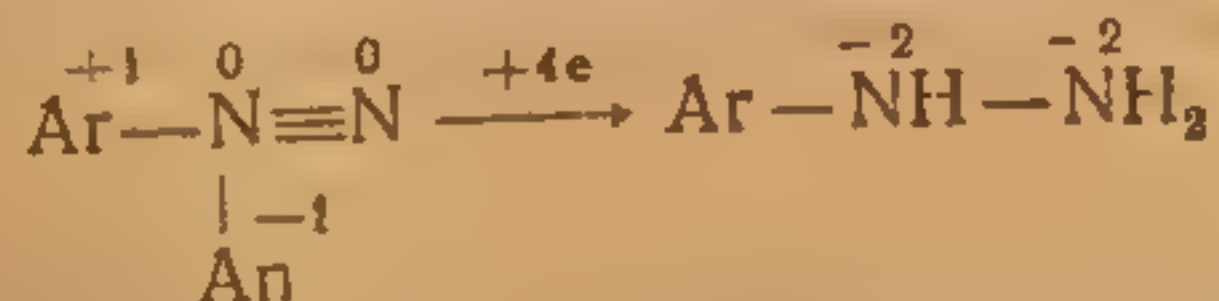
Эта цепь превращений соли диазония под действием щелочи может быть изображена следующей схемой:



При подкислении анти-диазотата вся цепь превращений протекает в обратном направлении, вплоть до получения исходной соли диазония (при условии сохранения низкой температуры):



При наличии кислой среды соли диазония восстанавливаются различными восстановителями в соответствующие арилгидразины, причем атомы азота диазогруппы приобретают четыре электрона:

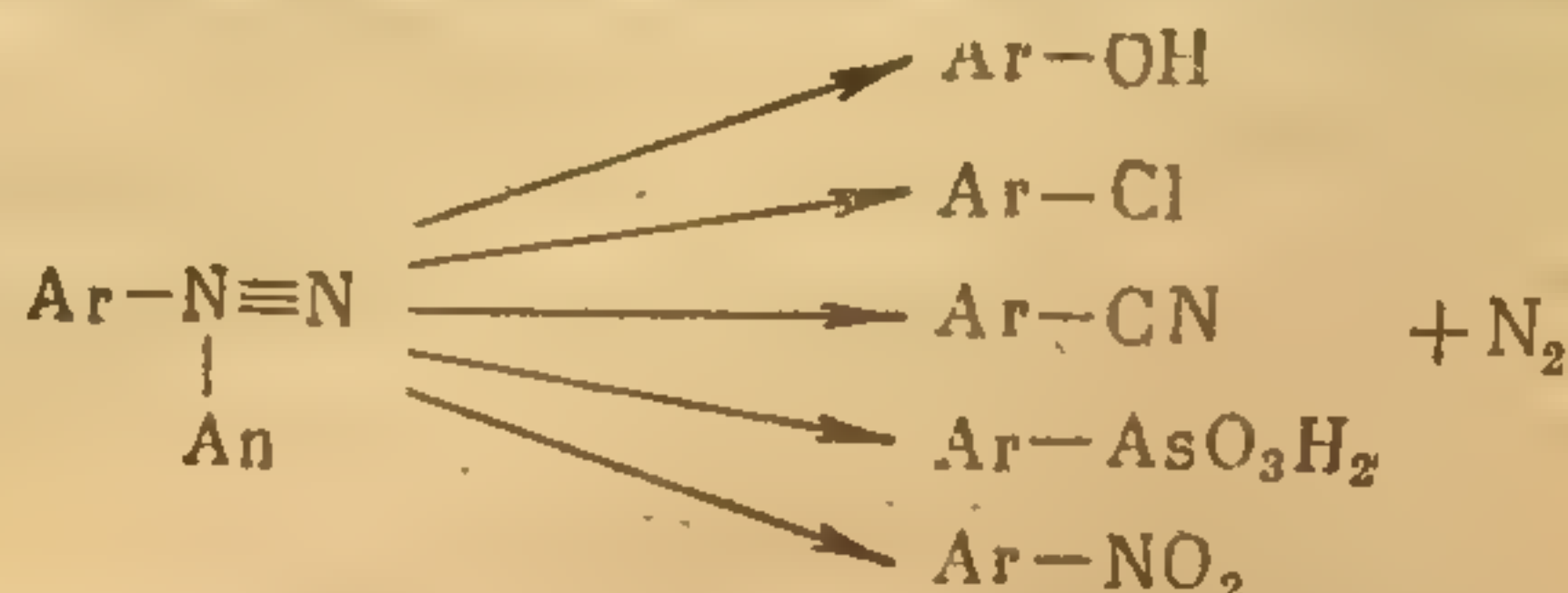


Как при азосочетании, так и при восстановлении в получаемых соединениях сохраняются оба исходных атома азота. Однако не менее характерен для солей диазония ряд так называемых диазореакций, при которых

<sup>1</sup> Син-анти-изомерия является частным случаем стереоизомерии и возникает при наличии двойной связи у трехвалентного азота. Эта изомерия аналогична цис-транс-изомерии, возникающей при наличии двойной связи между двумя атомами углерода.



происходит замена диазогруппы различными другими группами или атомами с одновременным отщеплением обоих атомов азота в молекулярном виде:

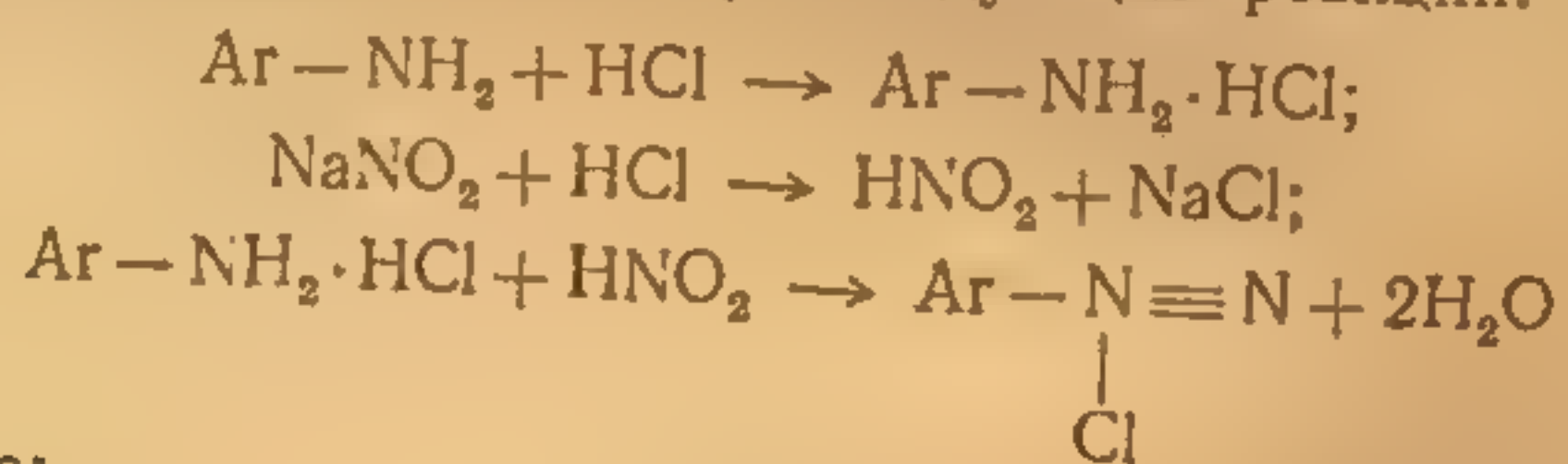


§ 3. Технологическое оформление процесса диазотирования. На производстве процесс диазотирования обычно оформляется следующим образом.

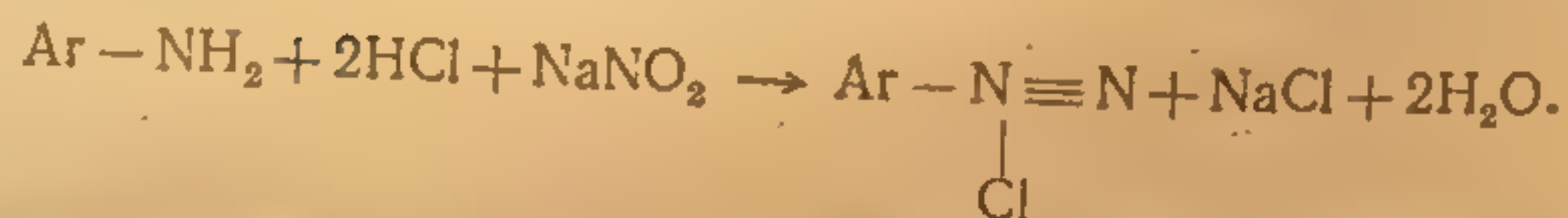
В деревянном чане, выложенном рольным свинцом, с медленно вращающейся деревянной мешалкой, делающей около 20 оборотов в минуту, готовят раствор требуемого первичного амина в соляной (реже—серной) кислоте. Охлаждение раствора производят добавлением льда в чан или холодильным рассолом через свинцовые змеевики.

Затем в чан с полученным кислым раствором (количество взятой кислоты обычно в  $2\frac{1}{2}$ —4 раза превышает необходимое для образования средней соли амина) постепенно приливают раствор нитрита натрия (обычно 30%).

При этом последовательно идут следующие реакции:



или суммарно:



В продолжение всего процесса диазотирования реакционная масса должна сохранять сильно кислую реакцию. Присутствие свободной кислоты необходимо, чтобы обеспечить вытеснение азотистой кислоты из приливаемого нитрита, который в противном случае накопился бы в реакционном растворе. Кроме того, избыток кислоты препятствует возникновению реакции азосочетания между образовавшимся диазосоединением и еще непродиазотированным амином.

Наличие свободной кислоты контролируется пробой на бумажку конго, которая должна из красной сделаться интенсивно синей. При отсутствии посинения бумажки конго необходимо в первую очередь прекратить дальнейшее прибавление нитрита, а затем восстановить кислую реакцию среды осторожным добавлением кислоты.

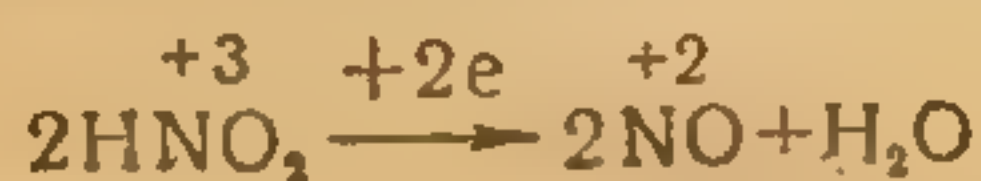
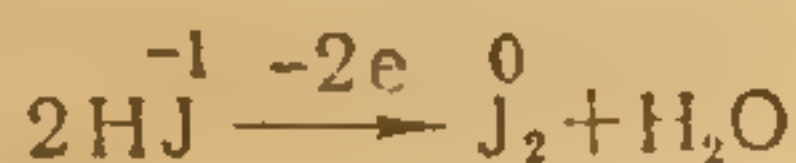
Количество и скорость прибавления раствора нитрита должны соответствовать количеству имеющегося в растворе амина и скорости протекания реакции диазотирования. Избыток азотистой кислоты действует окисляюще на диазосоединение. Кроме того, при разложении свободной азотистой кислоты выделяются окислы азота, действующие токсически на работающих и корродирующие аппаратуру. Наконец, излишняя трата нитрита экономически невыгодна.

Присутствие избытка азотистой кислоты обнаруживается очень чувствительной реакцией на иодкрахмальную бумажку, т. е. нарезанную полоска-



ми фильтровальную бумагу, пропитанную предварительно раствором иоди-  
стого калия в крахмальном клейстере. Капля кислого диазораствора из  
реакционного чана, нанесенная на иодкрахмальную бумажку, производит  
вытеснение иодистоводородной кислоты, которая в случае присутствия  
в пробе свободной азотистой кислоты окисляется с выделением элементар-  
ного иода. Иод, действуя на крахмал, вызывает уже при небольшом  
содержании в пробе азотистой кислоты интенсивное сине-черное  
окрашивание.

Химизм взаимодействия азотистой кислоты с иодистым калием выра-  
жается следующими схемами реакций:



или суммарным уравнением:



Эта реакция может идти лишь в присутствии свободной минеральной  
кислоты, поэтому пробе на иодкрахмальную бумажку должна предшество-  
вать положительная проба на бумажку конго.

Окончание процесса диазотирования устанавливается наличием слабой  
реакции на иодкрахмальную бумажку спустя 5—10 минут по прекращении  
подачи раствора нитрита в реакционный чан.

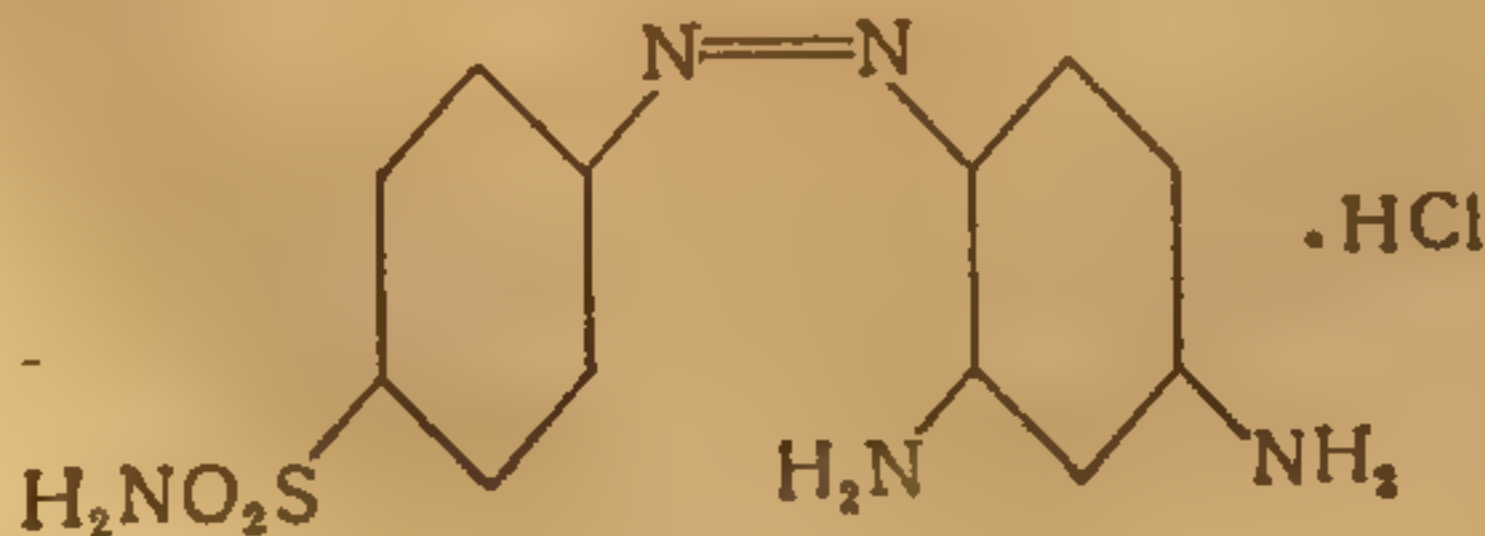
Помимо указанных проб, все время контролируют температуру диазо-  
раствора. В случае охлаждения льдом в реакционном чане постоянно дол-  
жен находиться не растаявший лед.

Полученный в результате диазотирования диазораствор нужно по  
возможности тотчас же использовать на последующую стадию произ-  
водства.

§ 4. Реакция азосочетания. Одним из типов дальнейшего превращения  
диазосоединений является азосочетание их с фенолами или ароматическими  
аминами (см. § 2), в результате чего образуются азокрасители.

Как уже указывалось, азосочетания протекают на холоду в среде  
близкой к нейтральной для перевода соли диазония в форму диазогидрата.  
Для нейтрализации кислого диазораствора применяется аммиак, щелочь,  
сода или уксуснокислый натрий, в присутствии которого сильная минераль-  
ная кислота заменяется слабой уксусной.

В качестве примера получения азокрасителя, имеющего лекарственное  
применение, приведем синтез красного стрептоцида, или хлоргидрата сульф-  
амидодиаминоазобензола, получающегося в результате азосочетания





дiazосульфамида (дiazотированного амида сульфаниловой кислоты, или белого стрептоцида) с мета-фенилендиаминем (рис. 33).

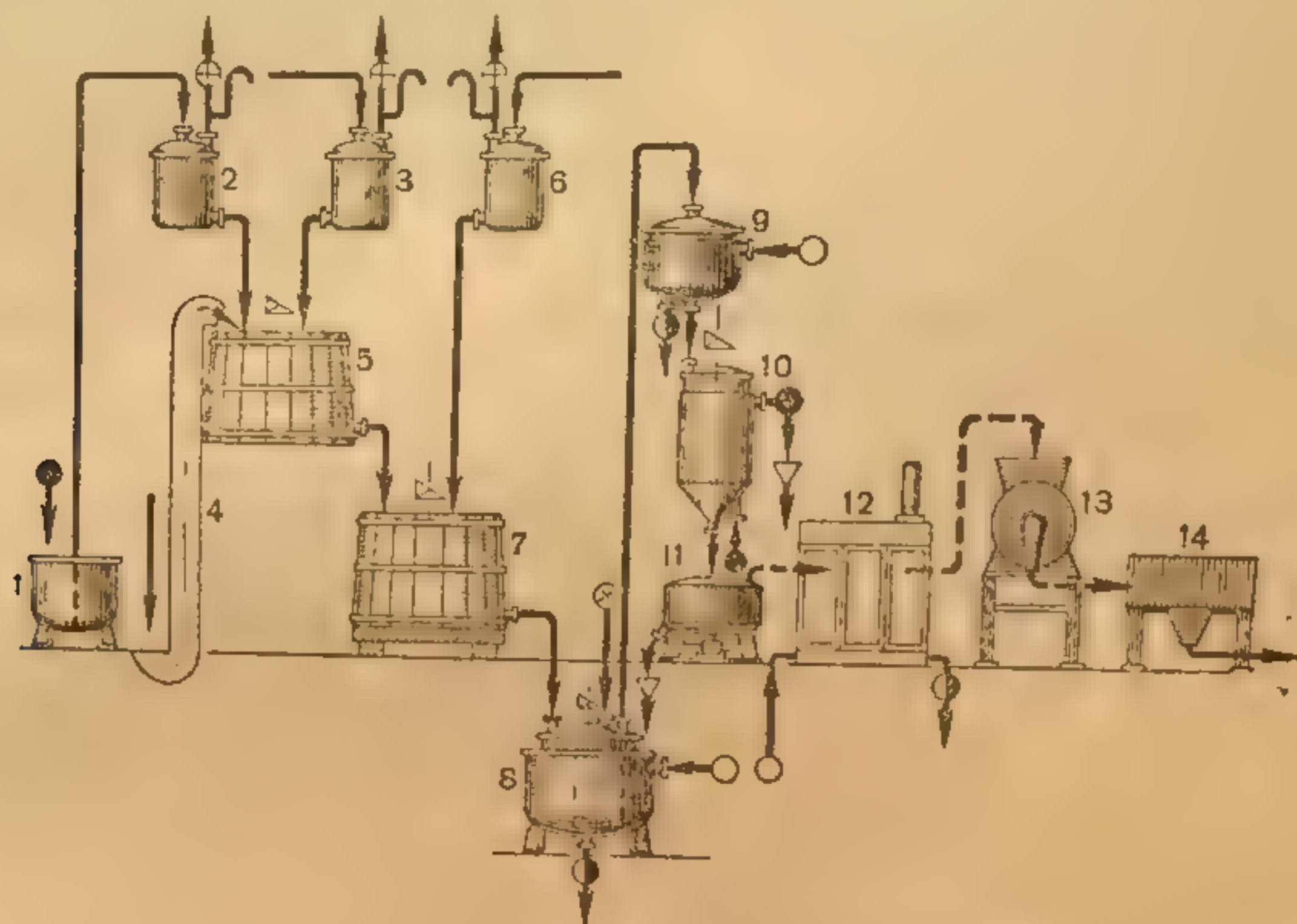
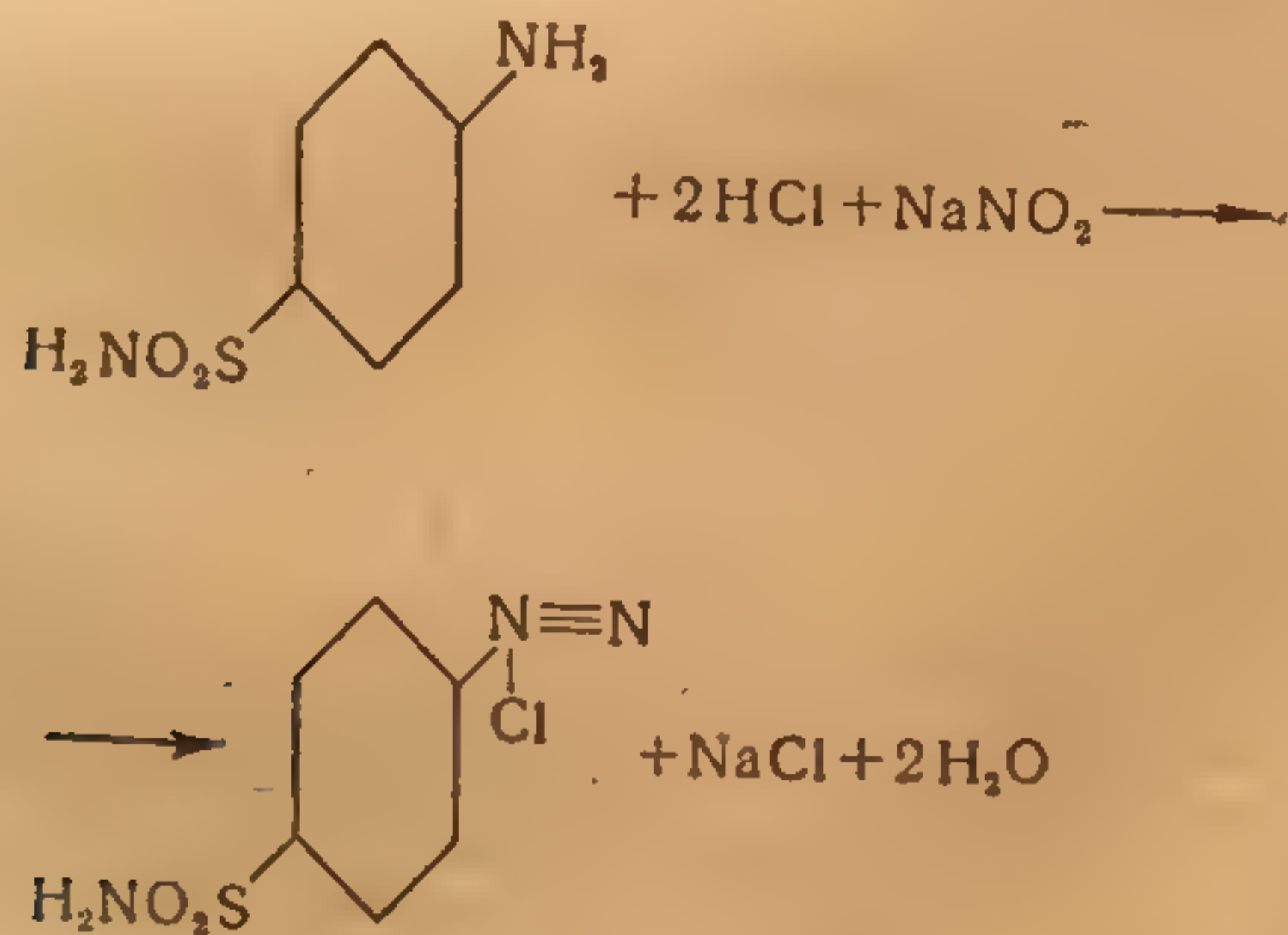


Рис. 33. Схема производства красного стрептоцида.  
1—бачок для растворения нитрита; 2—мерник для раствора нитрита;  
3—мерник для соляной кислоты; 4—элеватор для льда; 5—чан для diaзотирования; 6—мерник для аммиачной воды; 7—чан для приготовления раствора мета-фенилендиамина и для азосочетания; 8—растворитель;  
9—друк-фильтр; 10—кристаллизатор; 11—центрифуга; 12—сушилка; 13—мельница; 14—сеялка.

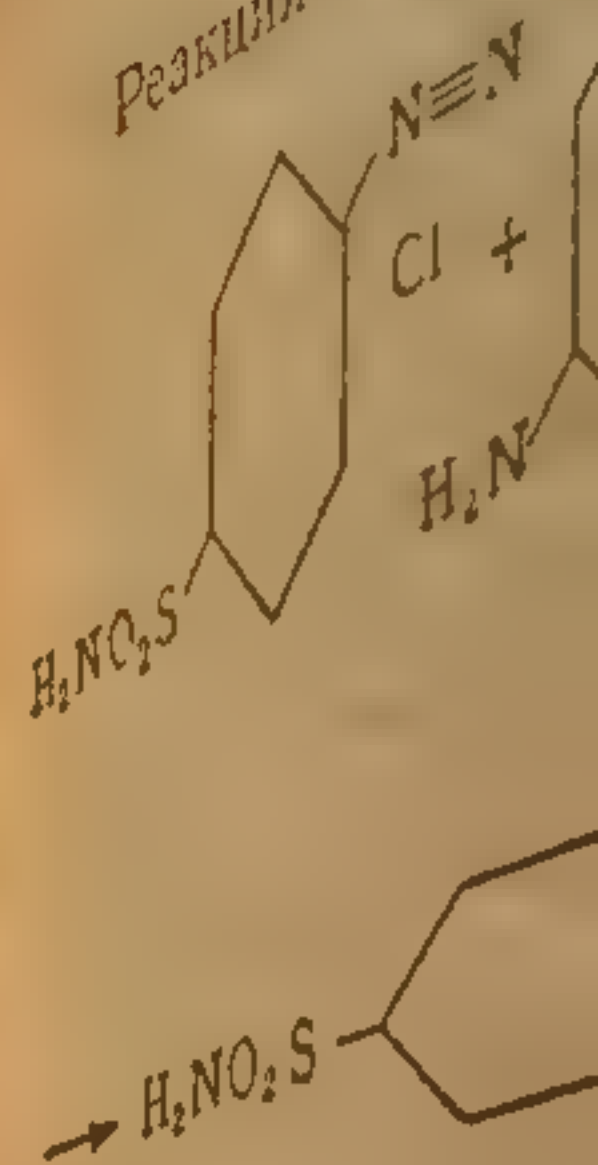
Реакция diaзотирования белого стрептоцида проводится в обычных условиях и выражается уравнением:



Необходимо, чтобы к концу diaзотирования в растворе не было избытка азотистой кислоты, которая во время последующего процесса азосочетания могла бы вызвать diaзотирование мета-фенилендиамина.

Полученный холодный diaзораствор приливают затем к раствору мета-фенилендиамина, после чего производят постепенную нейтрализацию избыточной соляной кислоты 12% раствором аммиака. Температура реакционной массы не должна превышать 15—20°.

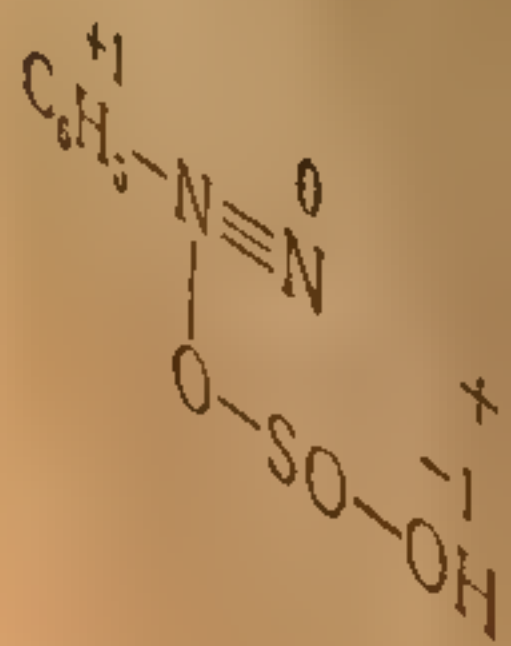
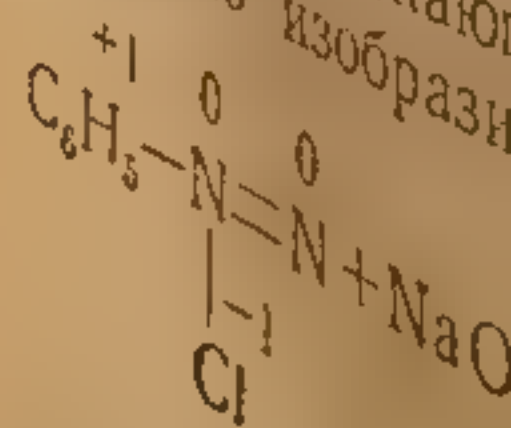
Реакция азосочетания



Для растворения в нагретом до 95° и го с обогревом в кристал красный стрептоцид от § 5. Восстановление химико-фармацевтического фенилдиазония, при образуется фенилгидр восстановители, но реакция как при щелочном водорода с потерей мол

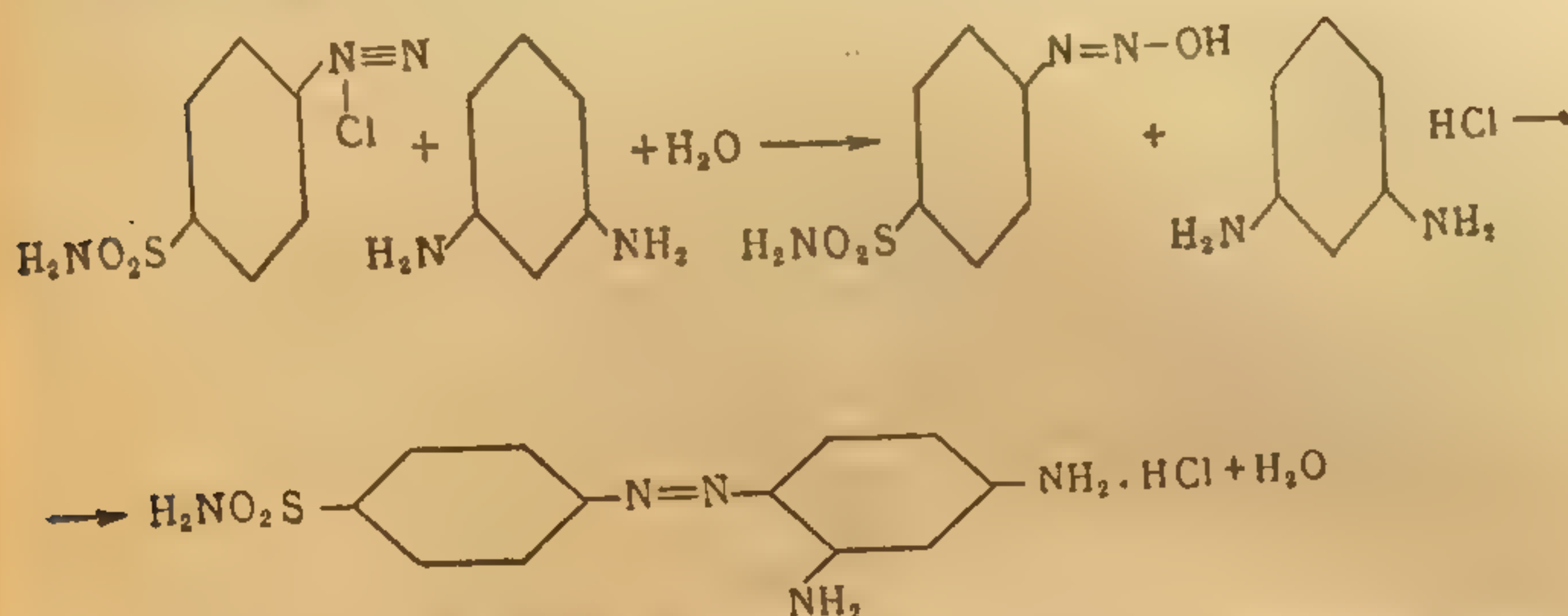
Ag - N =

Удобным кислым в трия, к охлажденному вают холодный кислоты. Сначала исходные туре реакционной массы через свинцовые змееви вление, в результате ко кулой хлористого фенил обменного разложения, ным анионом сернистой вливает второй атом азо фат действует сульфиро сульфаминовой кислоты. Реакции, протекаю зония, можно изобрази





Реакция азосочетания выражается уравнением:



Для растворения выпавшего в осадок красителя реакцию массу нагревают до 95° и горячий раствор перекачивают через друк-фильтр с обогревом в кристаллизатор. Закристаллизовавшийся при охлаждении красный стрептоцид отфиговывают, промывают на центрифуге и сушат.

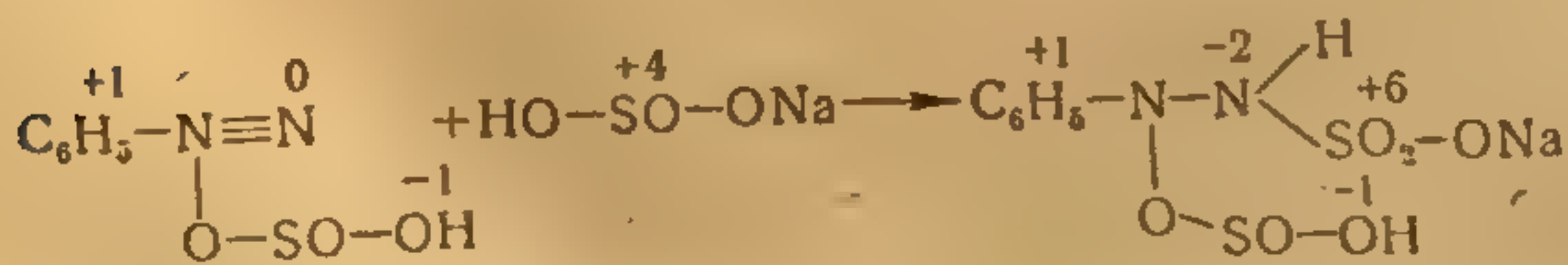
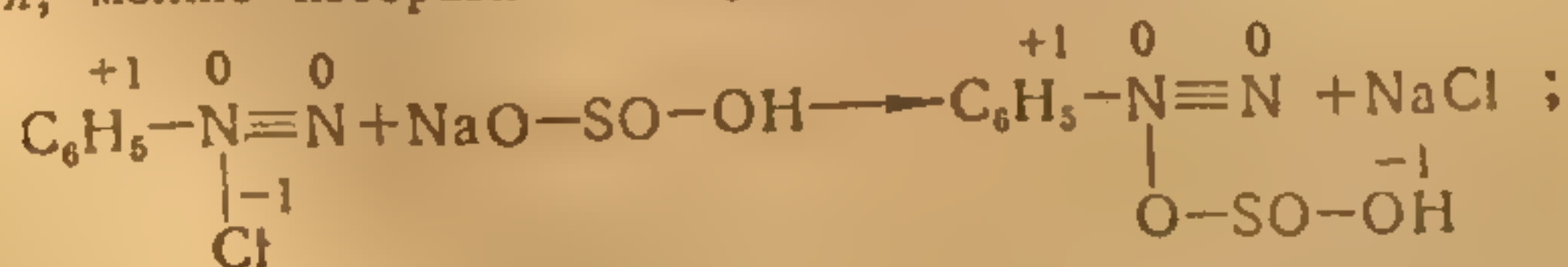
§ 5. Восстановление солей диазония. Большое значение в технологии химико-фармацевтических препаратов имеет процесс восстановления хлористого фенилдиазония, при котором сохраняются оба атома азота диазогруппы и образуется фенилгидразин (см. § 2). Для этого могут служить различные восстановители, но реакция должна вестись обязательно в кислой среде, так как при щелочном восстановлении диазогруппа заменяется атомом водорода с потерей молекулы азота:



Удобным кислым восстановителем здесь может служить бисульфит натрия, к охлажденному стандартному (38—40%) раствору которого приливают холодный кислый раствор хлористого фенилдиазония.

Сначала исходные вещества взаимодействуют на холоду при температуре реакционной массы не выше 20°, что достигается охлаждением водой через свинцовые змеевики. Происходит так называемое холодное восстановление, в результате которого две молекулы бисульфита реагируют с молекулой хлористого фенилдиазония таким образом, что одна вступает в реакцию обменного разложения, заменяя хлор при первом атоме азота одновалентным анионом сернистой кислоты, а вторая, теряя два электрона, восстанавливает второй атом азота в аминогруппу. Образующийся при этом бисульфат действует сульфлирующе, в результате чего получается натриевая соль сульфаминовой кислоты (см. Сульфирование, § 4, и Восстановление, § 2).

Реакции, протекающие при холодном восстановлении соли фенилдиазония, можно изобразить следующими уравнениями:





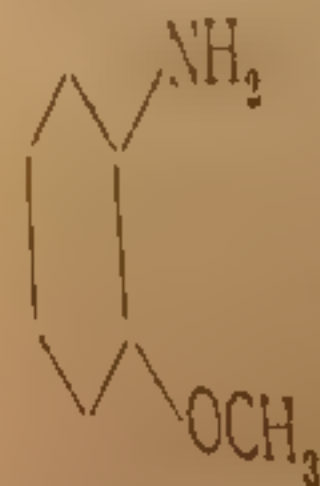
$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}\equiv\text{N} + 2\text{NaHSO}_3 \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{matrix} + \text{NaCl}$$
$$\begin{array}{c} 0 \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{SO}_3\text{Na} \end{array} \\ | \\ \text{O}-\text{SO}-\text{OH} \\ +4 \end{array} + \text{H}-\text{OH} \longrightarrow \begin{array}{c} -2 \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{SO}_3\text{Na} \end{array} \\ | \\ \text{H} \end{array} + \text{HO}-\text{SO}_2-\text{OH}^{+6}$$
$$\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{NaHSO}_3 \rightarrow \text{NaHSO}_4 + \text{SO}_2 + \text{H}_2\text{O}.$$
$$\begin{array}{c} +1 \quad 0 \quad 0 \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}\equiv\text{N} \\ | \\ \text{Cl} \end{array} + 2\text{NaHSO}_3 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \begin{array}{c} +2 \quad -2 \quad +6 \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH} \\ | \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{array} + \text{NaCl} + \begin{array}{c} +6 \\ \text{H}_2\text{SO}_4 \end{array}$$
$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}\text{SO}_3\text{Na} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{NaHSO}_4.$$

1  
An-

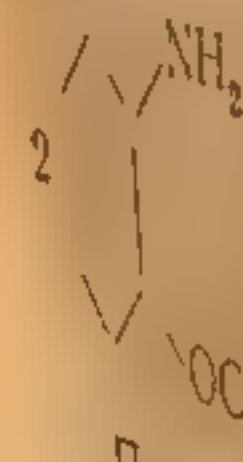
124

$$\text{CuSO}_4 + \text{Cu} + 4\text{NaCN} \rightarrow$$

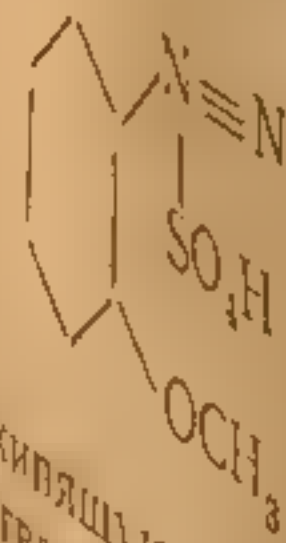
Примером диазореакций с введение  
может служить синтез гваякола (см.  
эфирного эфира пирокатехина, из орт



Гваякол имеет самостоятельное ле-  
чение для производства других  
Орто-ангидин предварительно  
испытать:


$$+ 2\text{NaNO}_2 + 3\text{H}_2\text{SO}_4$$

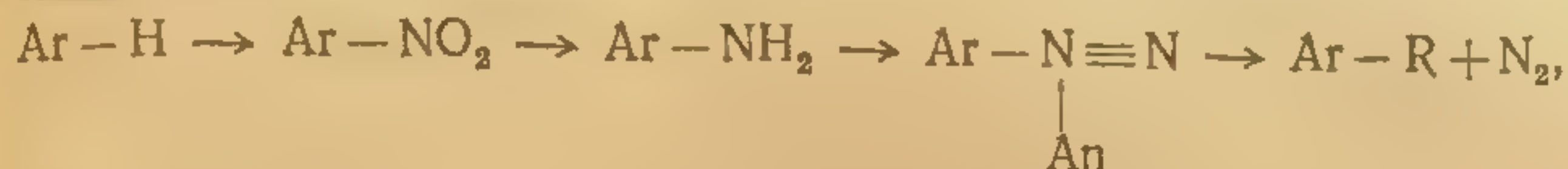
Полученный холодный диазора  
одий раствор медного купороса, по  
ходит отщеленные молекулярного  
кислом:



В кипящую реакционную массу  
добавляют и отгоняется возм  
теплоотделитель воспретворяет возм  
твора с приславляемой солью ор



Дiazoreакции имеют весьма большое значение в синтезе, так как дают возможность вводить различные заместители в требуемом положении по схеме:



где R—заместитель.

Все diaзореакции протекают при повышении температуры, во избежание чего diaзотирование нужно вести при охлаждении.

Введение отрицательно заряженных групп или атомов (OH, CN, Cl) производится в кислой среде и облегчается каталитическим действием медных солей, например,  $\text{CuSO}_4$  при введении гидроксила, или медных комплексных солей, например,  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{NaCl}$  при введении хлора или  $\text{NaCu}(\text{CN})_2$  при введении циангруппы. Эти комплексы получают взаимодействием хлорида или, соответственно, цианида натрия со смесью медного купороса и свежесажженной металлической меди:

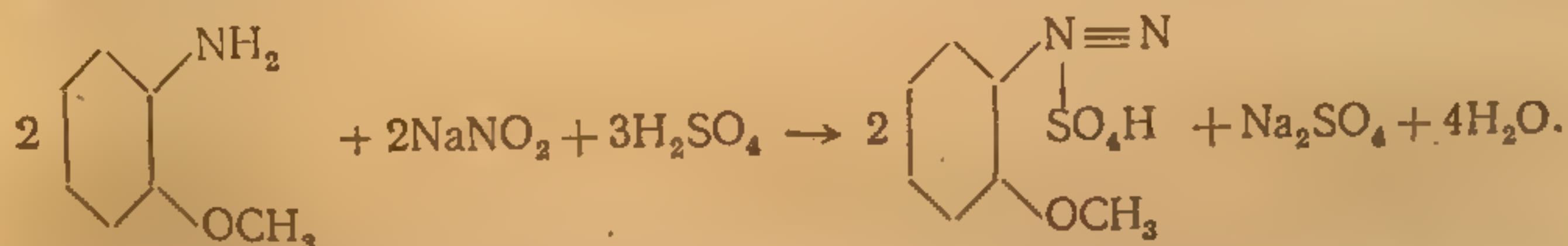


Примером diaзореакций с введением отрицательно заряженной группы может служить синтез гваякола (см. Гидроксילирование, § 1), т. е. метилового эфира пирокатехина, из орто-анизида:

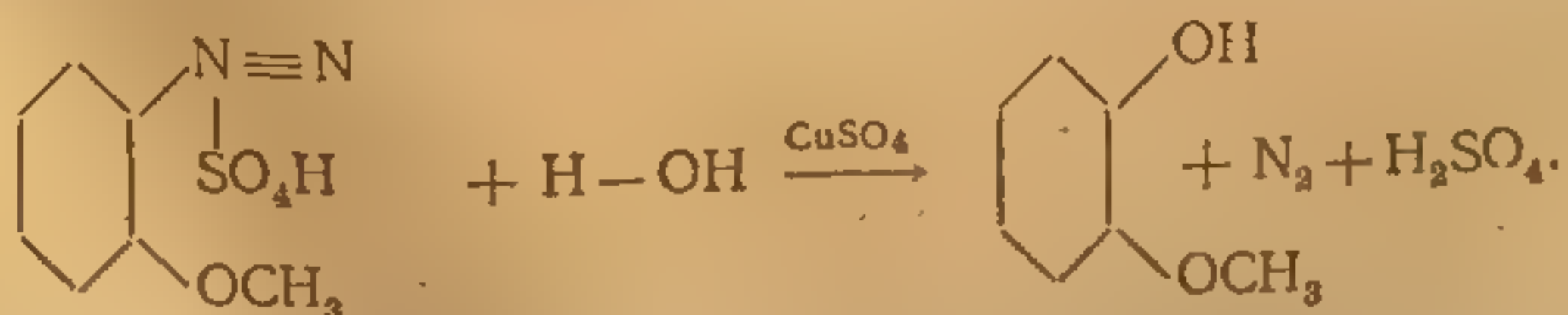


Гваякол имеет самостоятельное лечебное значение, а также служит продуктом для производства других лекарственных препаратов.

Орто-анизидин предварительно diaзотируют с применением серной кислоты:



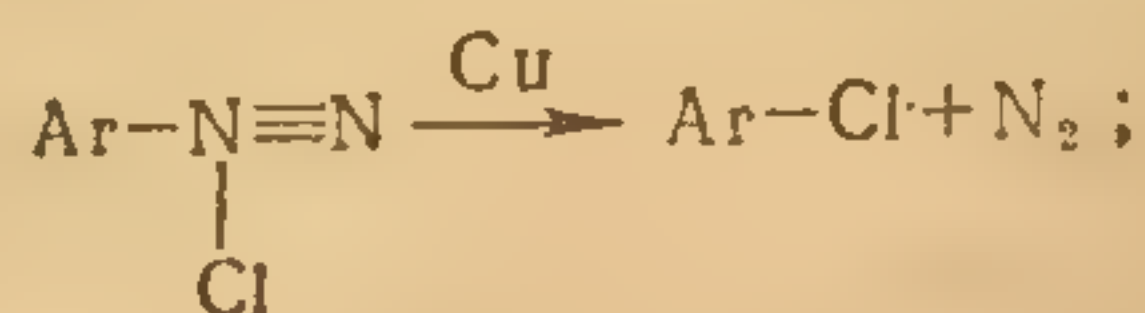
Полученный холодный diaзораствор спускают постепенно в кипящий раствор медного купороса, подкисленный серной кислотой. Происходит отщепление молекулярного азота с заменой diaзогруппы гидроксильной группой:



В кипящую реакционную массу непрерывно вводят острый пар, с которым гваякол и отгоняется по мере своего получения. Это делается для того, чтобы воспрепятствовать возможному азосочетанию образующегося гваякола с прибавляемой солью орто-метоксифенилдиазония.

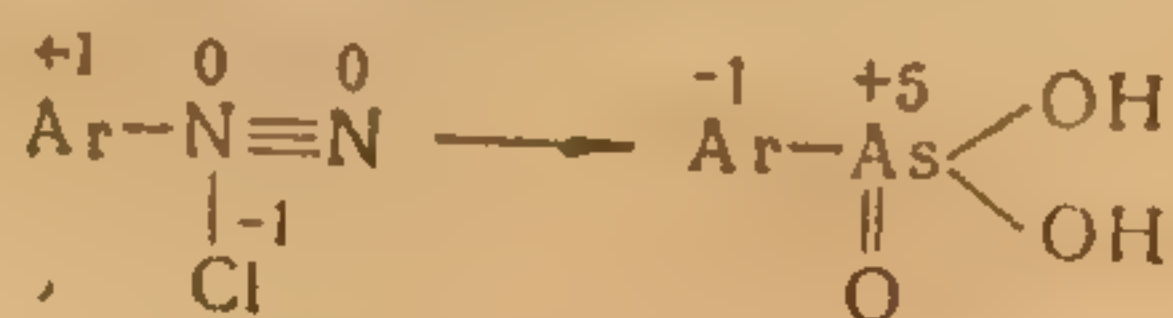


Применение серной кислоты при этом процессе необходимо, во-первых, чтобы избежать в реакционной среде ионов хлора, легко вступающего при нагревании на место диазогруппы, особенно в присутствии медных соединений:



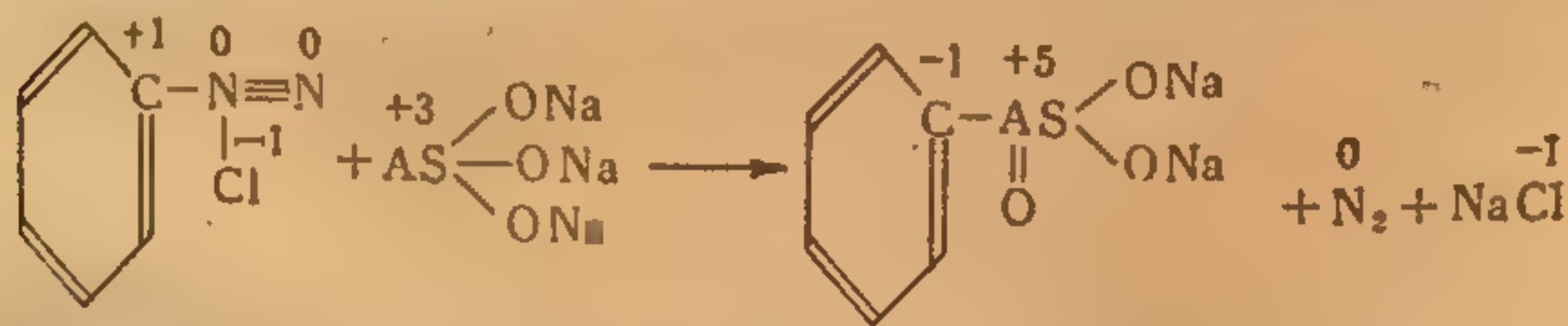
во-вторых, потому, что при отгонке с острым паром следует применять нелетучую кислоту.

§ 7. Диазореакции с введением положительно заряженного заместителя. Другим типом диазореакций является замена отрицательно заряженной диазогруппы какой-либо положительно заряженной группой, например, арсоногруппой—AsO(OH)<sub>2</sub> (см. Сульфирование, § 9):



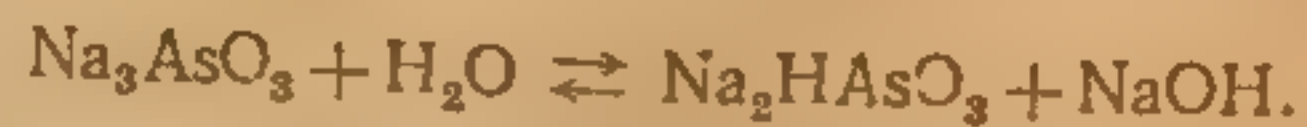
Как видно, здесь арсенирование сопровождается окислительно-восстановительным процессом, при котором атом углерода (по месту нахождения диазогруппы) приобретает два электрона вследствие изменения знака своего заряда. Необходимые для этого электроны могут быть полу-

чены лишь за счет окисления атома мышьяка  $\overset{+3}{\text{As}} \xrightarrow{-2e} \overset{+5}{\text{As}}$ , вследствие чего в качестве исходного вещества для этой реакции берут не мышьяковую кислоту с пятивалентным мышьяком, а мышьяковистую (в виде ее натриевой соли) с трехвалентным мышьяком:



Примером промышленного применения этой реакции является производство бензоарсоновой кислоты и ее производных с заместителями в ароматическом ядре, имеющими важное значение в технологии мышьяковых лекарственных препаратов.

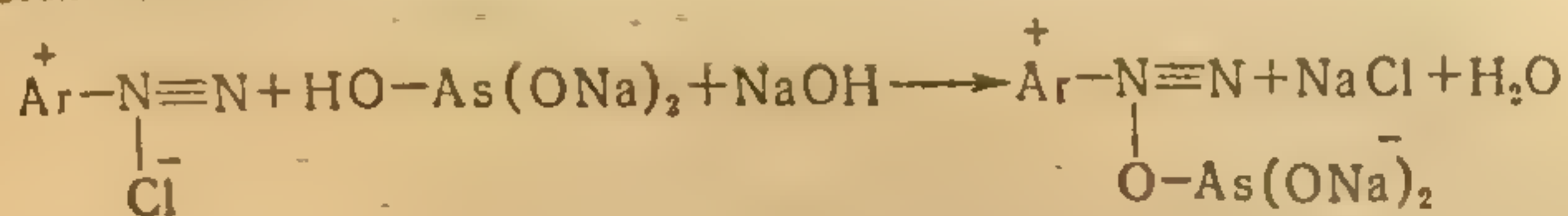
Процесс арсенирования проводят таким образом, что холодный, полученный обычным методом диазораствор постепенно приливают к нагретому щелочному раствору натриевой соли мышьяковистой кислоты. Арсенит натрия в водном растворе в значительной степени гидролизован в двузамещенную соль:



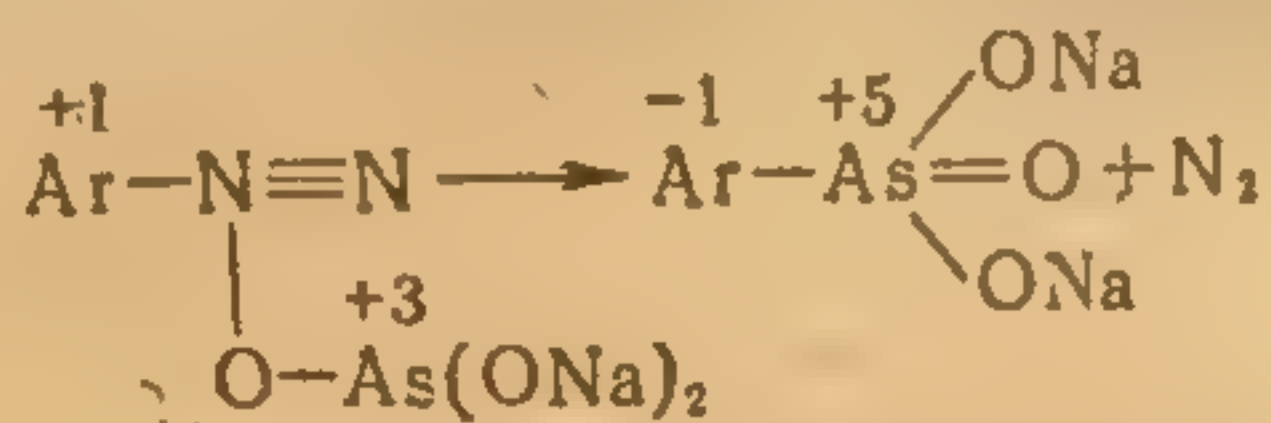
Реакция между солью диазония и арсенитом натрия в щелочной среде при нагревании протекает в две фазы.



Вначале атом хлора диазогруппы замещается анионом мышьяковистой кислоты, причем образующаяся хлороводородная кислота нейтрализуется щелочью:



Затем происходит изомеризация полученной сложноэфирной группировки мышьяковистой кислоты в остаток мышьяковой кислоты, т. е. внутримолекулярный окислительно-восстановительный процесс (см. Окисление, § 2), сопровождаемый разрушением диазогруппы с выделением молекулярного азота:



Обе фазы процесса арсенирования суммарно выражаются вышеприведенным уравнением, причем неперенным условием является постоянное сохранение щелочности среды. В случае нейтрализации щелочи (приливаемым кислым диазораствором) и возникновения кислой реакции происходит амфотерное превращение мышьяка с образованием хлорида:

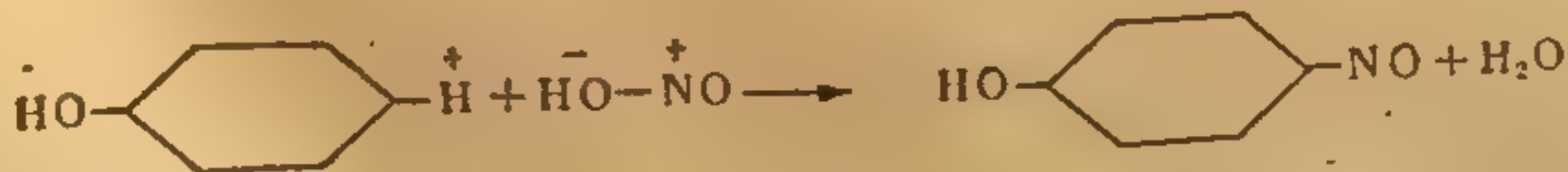
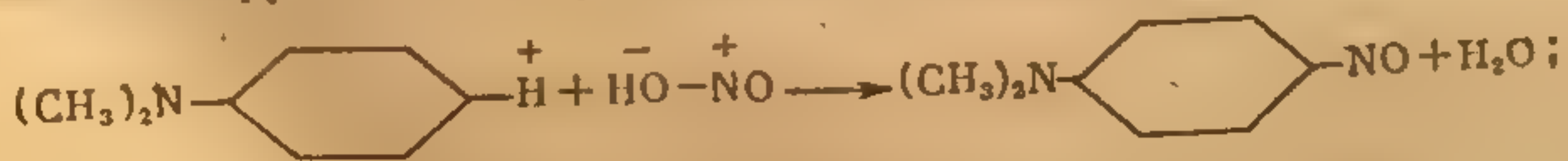


Это приводит к разложению соли диазония по первому типу диазореакций и, кроме того, очень опасно вследствие летучести ядовитого треххлористого мышьяка.

§ 8. Нитрозирование, нитрозосоединения, их свойства и применение. Азотистая кислота действует диазотирующе лишь на первичные ароматические амины, точнее—на их соли.

При действии азотистой кислоты на третичные ароматические амины и их соли, а также на фенолы и циклические кетоны происходит реакция нитрозирования, т. е. введения одновалентного, положительно заряженного остатка азотистой кислоты, или нитрозогруппы  $-\text{NO}$  в ароматический (или гетеро)цикл в качестве заместителя. В результате нитрозирования образуются нитрозосоединения, в которых атом азота нитрозогруппы непосредственно присоединен к углероду ароматического ядра.

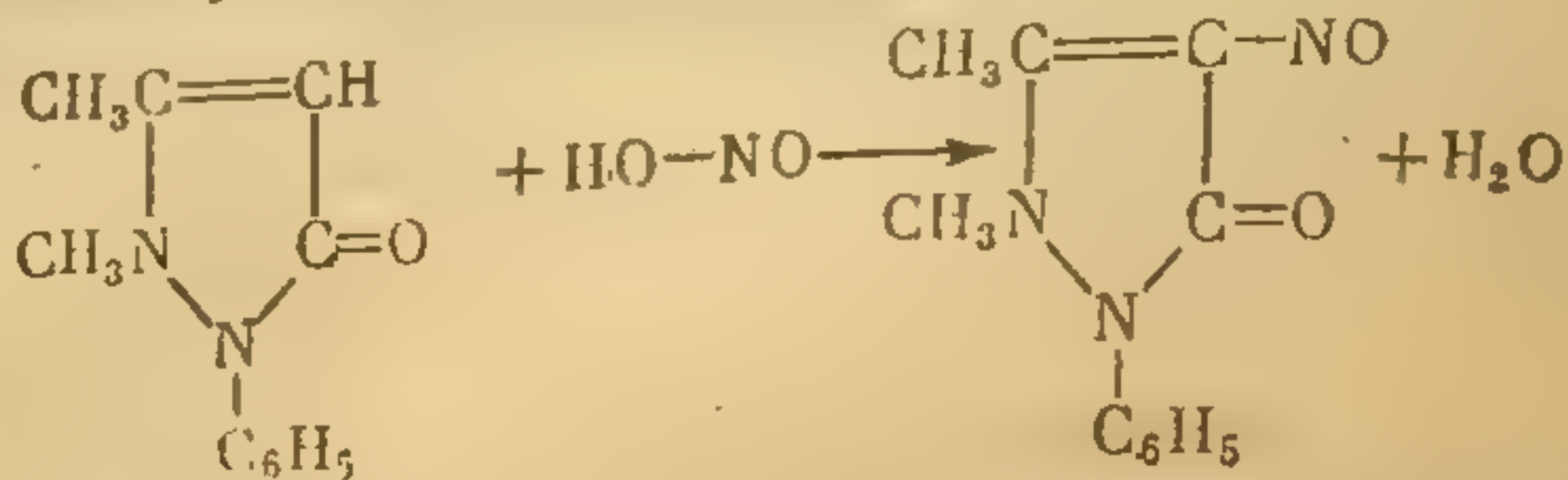
Реакция нитрозирования сопровождается образованием молекулы воды за счет замещаемого атома водорода и гидроксила азотистой кислоты, причем нитрозогруппа вступает в пара-положение под ориентирующим влиянием аминогруппы или гидроксила, как, например:



Что касается введения нитрозогруппы в молекулу циклического кетона, например, антипирина, то здесь ее положение определяется атомом

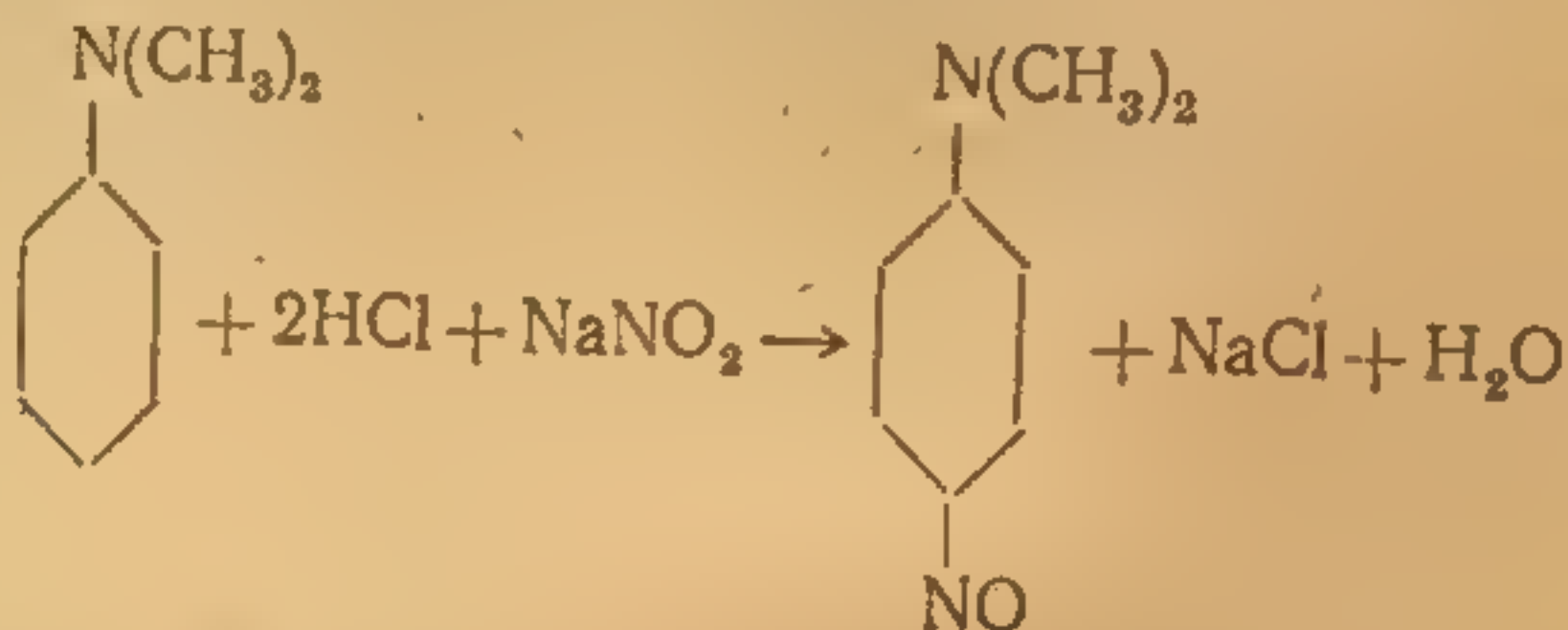


кислорода кетогруппы, ориентирующим как заместитель первого рода, т. е. в данном случае к соседнему углеродному атому.



Несмотря на сходство механизма введения остатка азотистой кислоты в ароматическое кольцо с процессами нитрования и сульфирования, нитрование существенно отличается от них тем, что идет легко и относительно быстро при низких температурах (около 0°) и в разбавленных водных растворах без избытка азотистой кислоты.

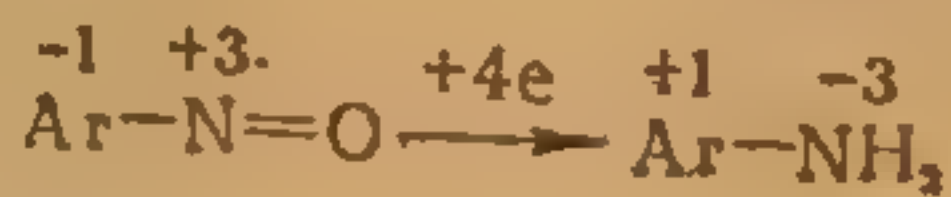
Технологически процесс нитрозирования осуществляют совершенно аналогично процессу диазотирования, т. е. готовят раствор соли третичного амина с применением избытка кислоты, обычно соляной, раствор охлаждают добавлением льда или внешним охлаждением, после чего при непрерывном размешивании постепенно прибавляют нитрит натрия, сухой или в виде раствора. Реакция нитрозирования выражается следующим уравнением:



Процесс нитрозирования должен непрерывно контролироваться на присутствие свободной соляной кислоты (бумажка конго) и отсутствие избытка азотистой кислоты (иодкрахмальная бумажка). Температура проведения реакции также должна быть достаточно низкой, главным образом во избежание разложения находящейся в растворе азотистой кислоты. Нитрозосоединения весьма реактивны.

Нитрозосоединения весьма реакционноспособны, но значительно более прочны, чем диазосоединения, хорошо сохраняются в нейтральной среде и в твердом и сухом состоянии. В виде оснований они мало растворимы в воде и характеризуются интенсивной окраской—желтой, малиновой или изумрудной.

Подобно нитросоединениям нитрозопродукты дают при восстановлении первичные амины, нуждаясь для этого лишь в четырех электронах:



см. Восстановление, § 1).

Восстановление нитрозосоединений происходит в мягких условиях как в щелочной среде при помощи сернистого натрия, так и в кислой — бисульфитом, что имеет значение при введении аминогруппы в сложные соединения.

Однако в технологии полупродуктов процесс нитрозирования проводится не только в целях дальнейшего восстановления нитрозогруппы

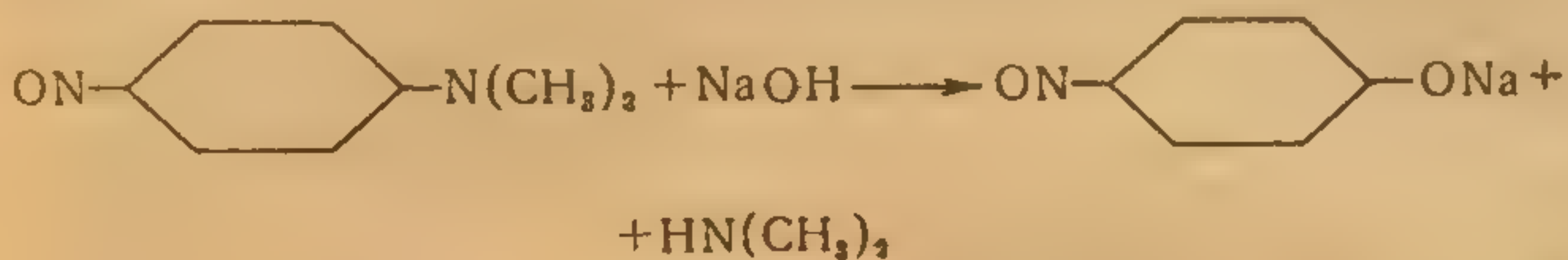


з аминогруппу, но и для получения вторичных алифатических аминов, на-

пример, диметиламина  $\text{H}-\text{N}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  и диэтиламина  $\text{H}-\text{N}\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ , имею-

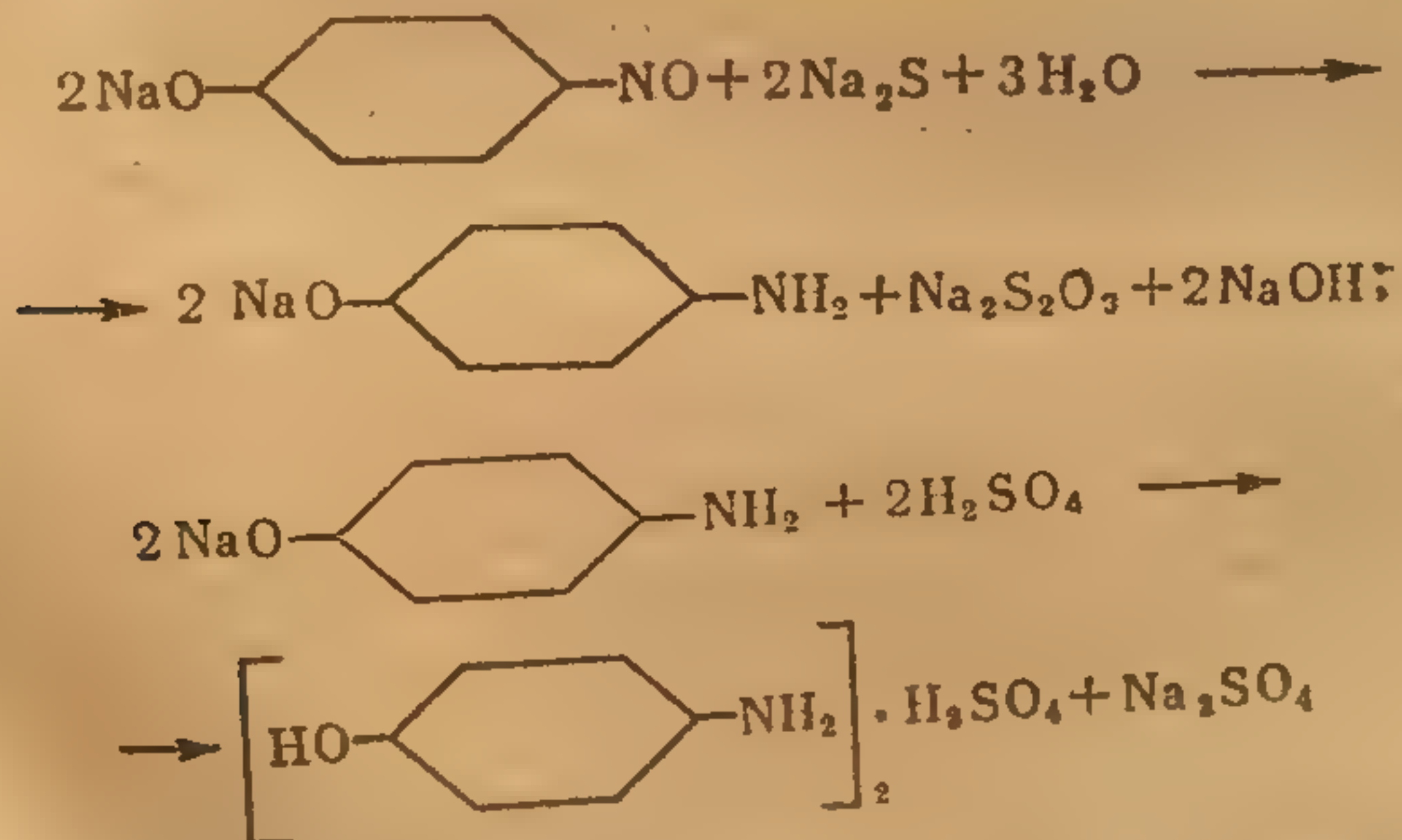
щих значительное применение в производстве химико-фармацевтических препаратов.

Получение вторичных алифатических аминов основано на свойстве нитрозированных третичных жирноароматических аминов обменивать аминогруппу при нагревании со щелочью на гидроксил с образованием нитрозофенолята и отщеплением вторичного жирного амина (см. Гидроксилирование, § 1). Само собой разумеется, что для получения диметиламина следует исходить из пара-нитрозодиметиланилина, а для получения диэтиламина—соответственно из пара-нитрозодиэтиланилина:



Как уже указывалось, легкость подобного расщепления объясняется подвижностью заместителя, стоящего в пара-положении по отношению к нитрозогруппе, т. е. заместителю второго рода (см. Галогенирование, § 4).

Образовавшийся при приведенной выше реакции нитрозофенолят восстанавливается обычным образом сернистым натрием (см. Восстановление, § 5) в пара-аминофенол, выделяемый в виде трудно растворимого сульфата:



Пара-аминофенол является полупродуктом в производстве мышьяковых лекарственных препаратов.

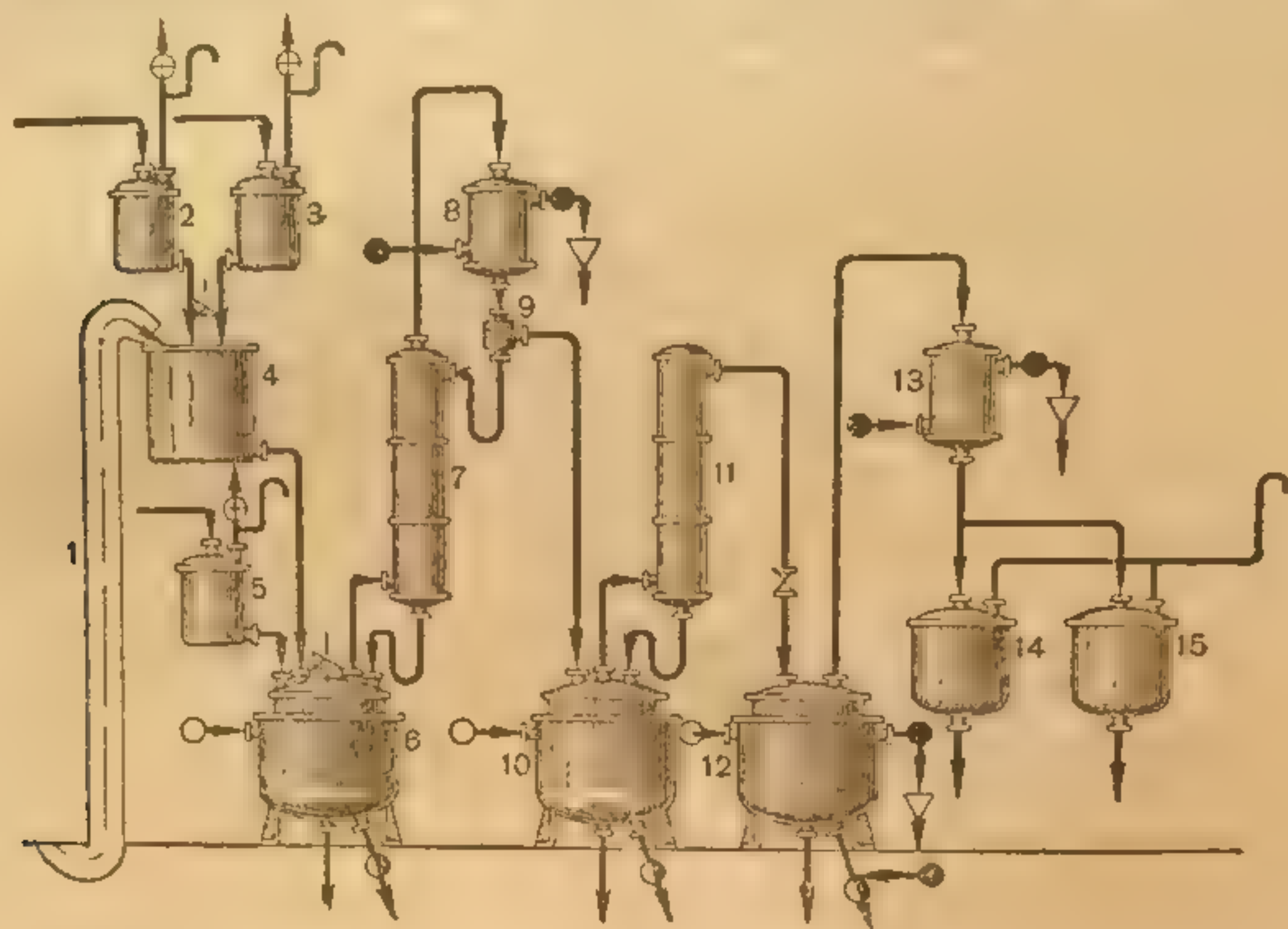
§ 9. Производство диэтиламина. Производственный процесс получения диэтиламина технологически оформляется следующим образом (рис. 34).

В деревянный освищенный или стальной, футерованный кислотупорной плиткой, чан с мощной деревянной рамной мешалкой загружают лед и диэтиланилин и пускают мешалку. По снижении температуры массы до  $-2^\circ$  в чан добавляют соляную кислоту и перемешивание продолжают до полного перехода диэтиланилина в раствор в виде солянокислой соли.



Затем в кислый раствор солянокислого диэтиланилина при температуре не выше  $-2^{\circ}$  постепенно, в течение примерно 2 часов, присыпают кристаллический нитрит натрия, контролируя наличие свободной азотистой кислоты в реакционной массе на иодкрахмальную бумажку. После получения не исчезающего окрашивания иодкрахмальной бумажки продолжают перемешивание при той же температуре еще в течение 2 часов.

Затем в кислый раствор солянокислого диэтиланилина при температуре не выше  $-2^{\circ}$  постепенно, в течение примерно 2 часов, присыпают кристаллический нитрит натрия, контролируя наличие свободной азотистой кислоты в реакционной массе на иодкрахмальную бумажку. После получения не исчезающего окрашивания иодкрахмальной бумажки продолжают перемешивание при той же температуре еще в течение 2 часов.



1—элеватор для льда; 2—мерник для диэтиланилина; 3—мерник для соляной кислоты; 4—нитрозатор; 5—мерник для щелочи; 6—расщепитель; 7—ректификационная колонна; 8—дефлегматор; 9—разделитель; 10—первый осушитель со щелочью; 11—колонка со щелочью; 12—второй осушитель со щелочью; 13—конденсатор; 14 и 15—приемники.

Выделяющиеся в результате реакции пары диэтиламина и увлекаемые вместе с ним пары воды непрерывно поступают из расщепителя в колонну, снабженную дефлегматором. Основная масса воды конденсируется в дефлегматоре и стекает обратно в расщепитель, а влажные пары диэтиламина, пройдя дефлегматор, поступают в первый, обогреваемый паровой рубашкой, осушитель, заполненный кусковой щелочью. Пройдя этот осушитель, пары диэтиламина через колонну, также заполненную твердой щелочью, поступают в охлаждаемый водяной рубашкой второй осушитель, также заполненный твердым каустиком.

Диэтиламин представляет собой горючую, легко смешивающуюся с водой жидкость раздражающего аммиачного запаха. Температура кипе-

Диэтиламин представляет собой горючую, легко смешивающуюся с водой жидкость раздражающего аммиачного запаха. Температура кипе-

ния диаметра 7,5 мм. Изменяется в зависимости от размера осадка. Копирование при размерах осадка 1 мм. Полученный талон водства пара-аминифенола

1. Что называется диаминными аминами.
2. Как действует азотистая группа в диаминных аминах.
3. Как действует азотистая группа в моноаминных аминах.
4. Какъв механизъм процес се наблюдава в аминах.

4. Каков механизм...
5. В каких условиях мо...
6. Что такое диазогидрат...

7. Каковы превращения
8. Что получается при в
9. Что такое диазореакци
10. Как оформляется пре
11. Как контролируется
12. Почему необходима к
13. Почему нежелателен

14. Как проводится про...
15. Как получается крас...
16. Каков химизм и тех...

17. Как производится за
18. Как производится об
19. В чем заключается п
20. Как технология
21. К

22. Опишите производ...



ния диэтиламина 54—57°, удельный вес 0,709 (температура кипения диметил амина 7,5°, удельный вес 0,680).

Оставшийся в расщепителе после отгонки диэтиламина раствор нитрозо- фенолята охлаждают и сливают в кристаллизатор, где к нему прибавляют при размешивании сухую поваренную соль. При этом нитрозофенолят вы- падает в осадок, который отфильтровывают.

Полученный таким образом нитрозофенолят применяется для произ- водства пара-аминофенола (см. Восстановление, § 5).

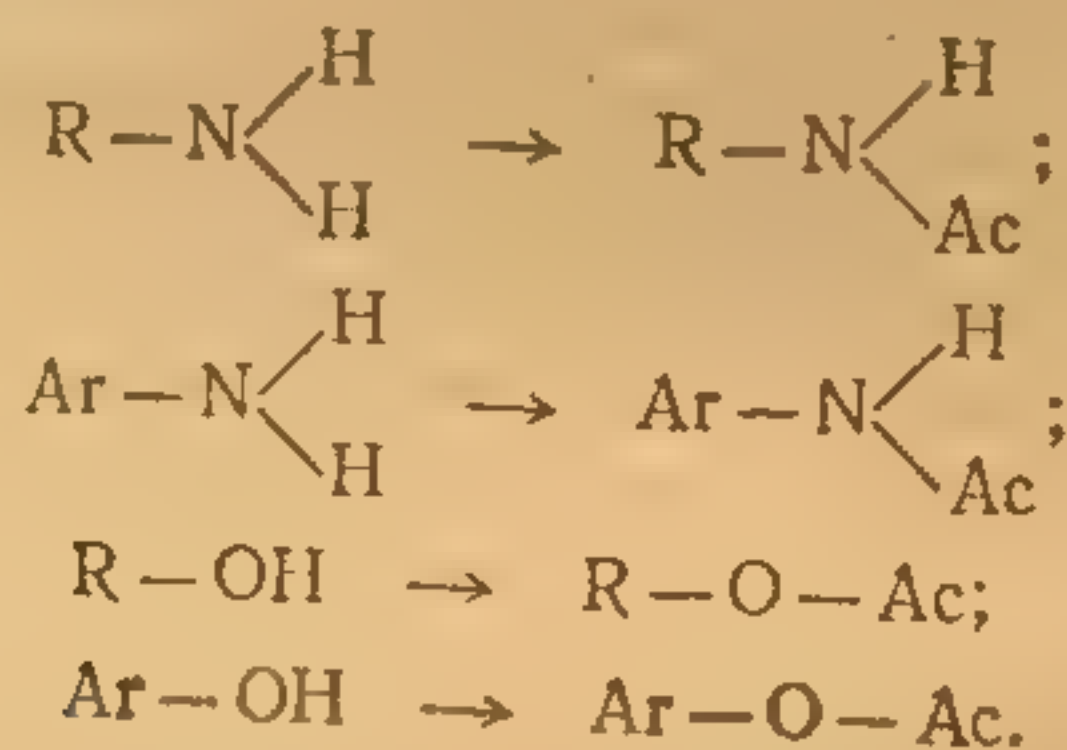
### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется диазотированием и как образуются диазосоединения.
2. Как действует азотистая кислота на первичные, вторичные и третичные арома- тические амины.
3. Как действует азотистая кислота на первичные, вторичные и третичные алифа- тические амины.
4. Каков механизм процесса диазотирования и каково строение солей диазония.
5. В каких условиях могут существовать соли диазония.
6. Что такое диазогидраты, каковы их свойства и в каких условиях они обра- зуются.
7. Каковы превращения диазогидратов в щелочной среде.
8. Что получается при восстановлении солей диазония в кислой среде.
9. Что такое диазореакции.
10. Как оформляется процесс диазотирования на производстве.
11. Как контролируется процесс диазотирования.
12. Почему необходима кислая реакция среды во время процесса диазотирования
13. Почему нежелателен избыток свободной азотистой кислоты в процессе ди- азотирования.
14. Как проводится процесс азосочетания.
15. Как получается красный стрептоцид.
16. Каков химизм и технология процесса восстановления соли фенилдиазония в фенилгидразин.
17. Как производится замена диазогруппы гидроксиллом.
18. Как производится обмен диазогруппы на остаток мышьяковой кислоты.
19. В чем заключается процесс нитрозирования.
20. Как технологически оформляется процесс нитрозирования.
21. Как получают вторичные алифатические амины, исходя из третичных жир- ноароматических аминов.
22. Опишите производство диэтиламина.



## ГЛАВА VIII АЦИЛИРОВАНИЕ

§ 1. Ацилирование и этерификация. Ацилированием называется введение одновалентного, положительно заряженного кислотного остатка, ацила (см. Сульфирование, § 1) на место атома водорода в аминогруппу или гидроксил алифатического или ароматического соединения:



В этих формулах Ac—ацил, полученный отнятием гидроксила от кислоты.

Как видно из последних схем, при ацилировании гидроксилсодержащего соединения образуется сложный эфир. Поэтому рассматриваемый процесс является, строго говоря, ацилированием только в отношении аминов и, в зависимости от вводимого ацила (см. § 4), это будет формилирование, ацетилирование, бензоилирование и т. п. Ацилирование же гидроксилсодержащих веществ, а именно спиртов и фенолов, в результате которого образуются сложные эфиры, правильнее называть этерификацией.

Из приведенных схем образования ацилированных продуктов вытекает, что аналогичная замена атома водорода в углеводороде по схеме

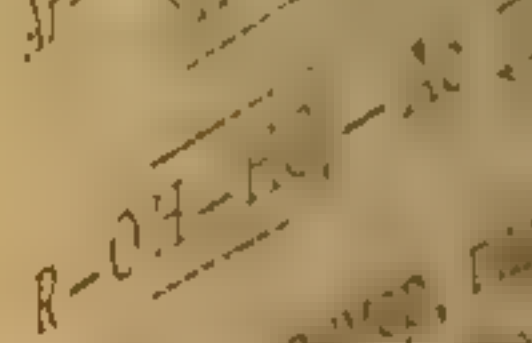


идентична рассмотренным ранее процессам сульфирования, нитрования и нитросирования, представляющим собой, следовательно, частные случаи ацилирования (см. § 5).

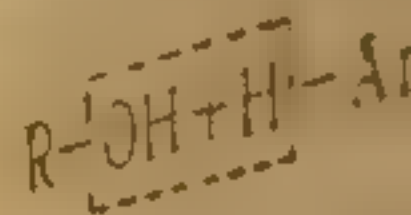
Если же принять во внимание, что анион бескислородных галогеноводородных кислот одновременно является и кислотным остатком, т. е. ацилом, то и процессы галогенирования могут быть отнесены к этому же типу превращений. Так как заряды аниона и ацила противоположны по знаку, то галогенирование сопровождается окислением (см. Окисление, § 4).

§ 2. Механизм процесса ацилирования и классификация ацилированных продуктов. Механизм процесса ацилирования аминогруппы или эте-

рификация галогеноводородных кислот  
атома водорода в аминогруппу  
воды.



Бескислородные галогеноводородные кислоты по той же схеме образуют сложные эфиры спиртовой молекулы и воды.



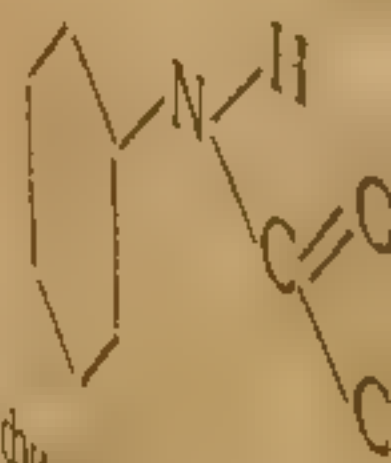
Характерной чертой этих реакций является получение ацилированных соединений по этой причине ацилирование производят различными их производными.

По своему строению ацилированные соединения являются замещенными при азоте, например, при ацилировании диэтиламина диэтиламин никотиновой кислоты.



При ацилировании ароматических аминов, называемых анилинами, образуются ароматические амиды.

Например, при ацилировании ацетанилида, который также является кислотой.

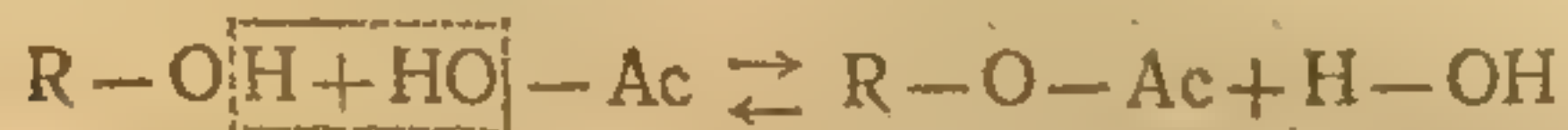
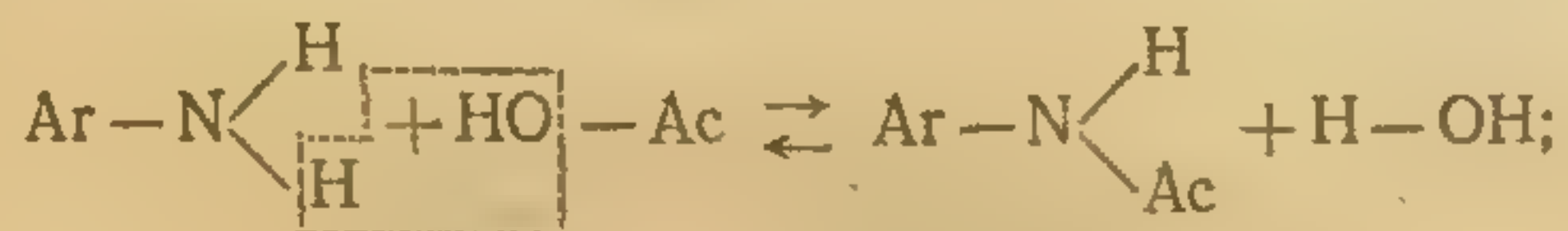


При этерификации окислительные соединения соответствуют сложным эфирам.

Амины бескислородных кислот



рификации гидроксила под действием какой-либо кислоты состоит в замене атома водорода функциональной группы ацилом с выделением молекул воды:

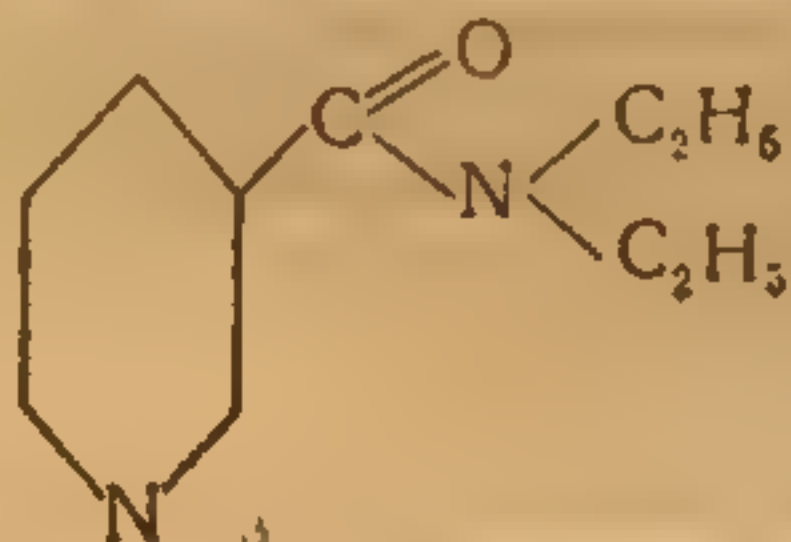


Бескислородные (например, галогеноводородные) кислоты реагируют со спиртами<sup>1</sup> по такой же схеме, но молекула воды образуется (вследствие отрицательного заряда аниона, играющего здесь роль ацила) за счет гидроксила спиртовой молекулы и водородного атома кислоты:



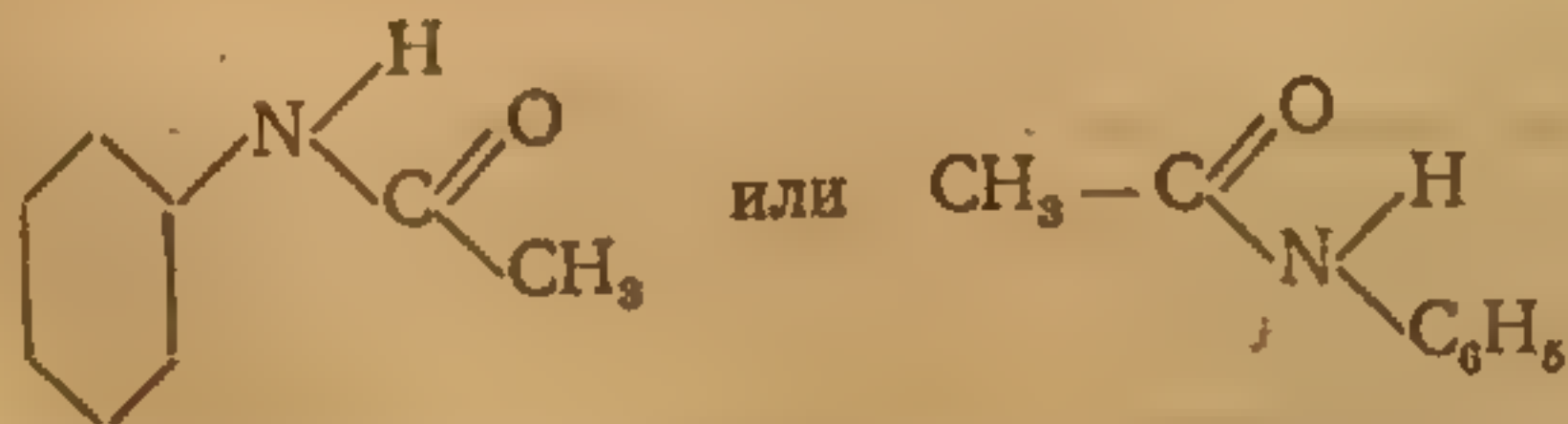
Характерной чертой этих реакций является их обратимость вследствие гидролиза получаемого ацилированного продукта реакционной водой; по этой причине ацилирование производят обычно не свободными кислотами, а различными их производными (см. § 5).

По своему строению ацилированные алифатические амины представляют собой замещенные при азоте амиды кислот, или ациламины. Например, при ацилировании диэтиламина никотиновой кислотой образуется диэтиламид никотиновой кислоты:



При ацилировании ароматических аминов также образуются ациламины, называемые анилидами, которые можно рассматривать как амиды кислот с ароматическим заместителем в амидной группе (N-замещенные амиды).

Например, при ацилировании анилина уксусной кислотой образуется ацетаниlid, который также может быть назван фениламидом уксусной кислоты:

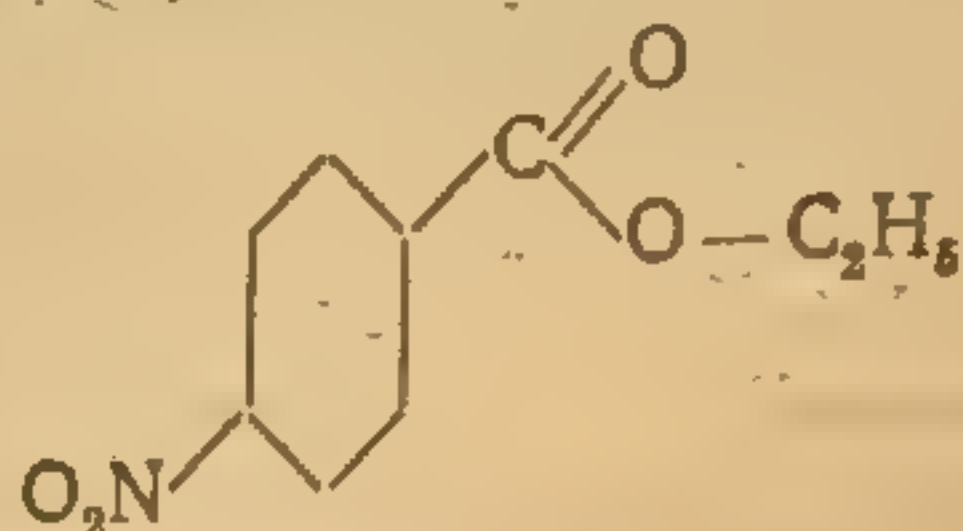


При этерификации оксисоединений (спиртов или фенолов) получают соответствующие сложные эфиры. Например, при этерификации этилового

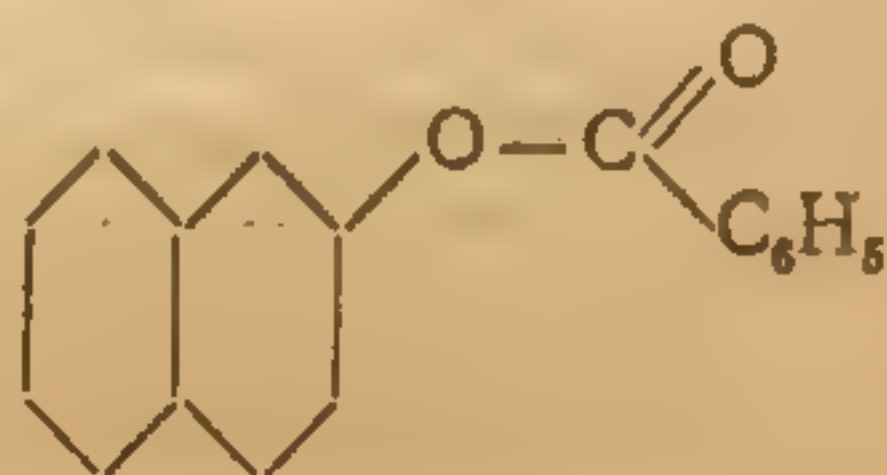
<sup>1</sup> Амины бескислородными кислотами не ацилируются.



спирта пара-нитробензойной кислотой образуется этиловый эфир этой кислоты



а при этерификации  $\beta$ -нафтола бензойной кислотой получается бензойно-нафтиловый эфир, называемый бензонафтолом:

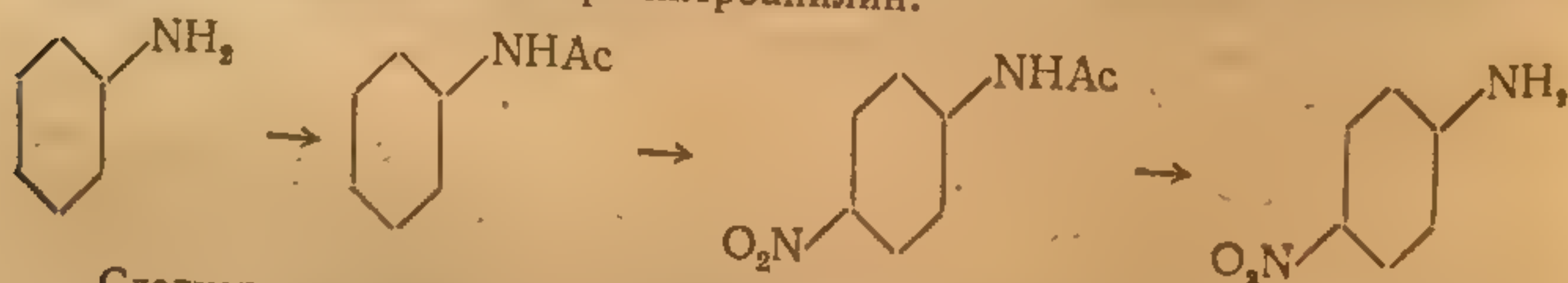


Все ацилированные продукты как аминного, так и гидроксильного происхождения, т. е. амиды кислот и сложные эфиры, гидролизуются водой, особенно при нагревании и в присутствии ионов  $H^+$  или  $OH^-$ , т. е. в кислой или щелочной среде.

§ 3. Применение процессов ацилирования и этерификации. Процессы ацилирования имеют очень широкое применение в технологии химико-фармацевтических препаратов и полупродуктов.

Аминогруппа и фенольный гидроксил чрезвычайно реакционноспособны и обычно сообщают содержащим их соединениям токсичные свойства.

Ацилирование аминогруппы в технологии полупродуктов служит средством защиты ее от действия применяемых реагентов, делающим аминогруппу менее реакционноспособной, более прочной и устойчивой. Ацилированная аминогруппа в водной среде не дает солеобразных соединений с кислотами, не диазотируется, стойка к окислению. В то же время, когда миновала надобность в «защите», ацильная группа может быть удалена гидролизом. Так, например, для получения пара-нитроанилина анилин предварительно ацилируют муравьиной или уксусной кислотой, затем полученный анилид нитруют в обычных условиях, после чего нитроанилид переводят омылением в пара-нитроанилин:



Следует отметить, что наличие ацильной группы еще больше увеличивает подвижность водородного атома в ядре в пара-положении к аминогруппе (см. Галогенирование, § 4), а солеобразно связанная аминогруппа (см. Восстановление, § 2)  $[Ag-NH_3]^+ \cdot An^-$ , несущая положительный заряд, функционирует при реакциях замещения как заместитель второго рода, т. е. ориентирует в мета-положение.

Ацилирование аминогруппы в готовых лекарственных препаратах преследует разнообразные цели. Так, например, в антифебрине, являющемся ацетанилидом, ацилирование уменьшает токсичность исходного анилина. Мочевина (амид угольной кислоты) при ацилировании приобретает резко выраженные спотворные свойства. Наконец, лекарственные

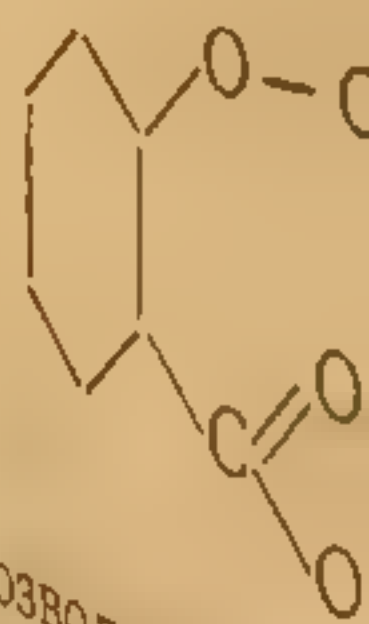
свойства сульфаниламидов (и др.) непереносимости азота, как таковой является остаточный продукт для получения и ацилирующими средствами полупродуктами для синтеза. Примером такого полу-

Среди готовых лекарственных средств этерификации спирта (этиловый эфир пара-амино-

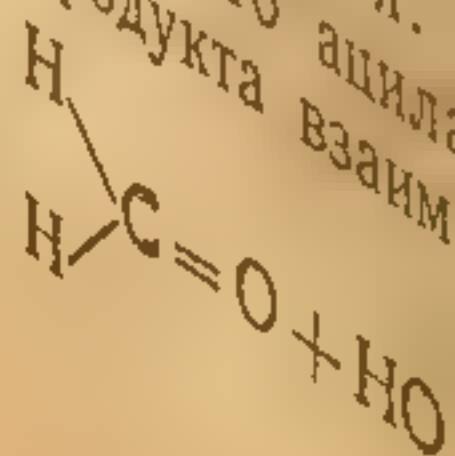
$H_2N$

Этерификацию фенольных проводят при получении фенольного фенолугольного эфира

который затем перегруппировки и перегруппировки. Этерификация фенолов паратах смягчает его действие в аспирине (ацетилсалицилате гваякола):



Это позволяет шире применять М. В. Нейским (1886) антисептических веществ. Для уточнения нomenclature ацилов приводим, которых они являются. Роль важного ацила натрия—продукта взаим-

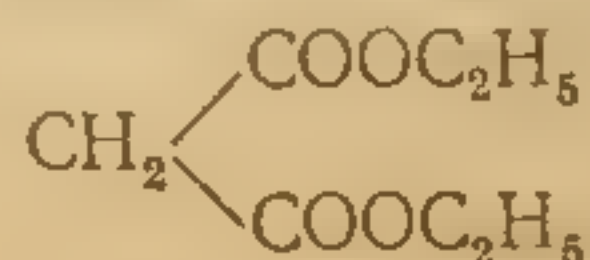




свойства сульфаниламидных препаратов (стрептоцид, сульфидин, сульфазол и др.) непосредственно зависят от содержащейся в них ацильной группы, каковой является остаток сульфаниловой кислоты.

Этерификация спиртового гидроксила применяется в технологии полу-продуктов для получения сложных эфиров, служащих ацилирующими и алкилирующими средствами (см. § 11), а также являющихся важными полупродуктами для синтеза лекарственных препаратов.

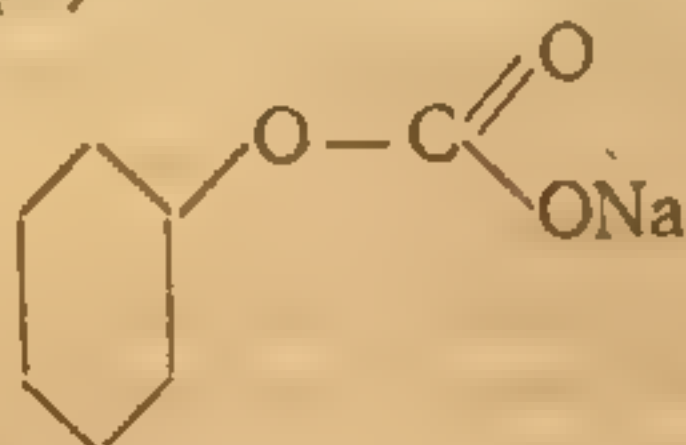
Примером такого полупродукта может служить малоновый эфир:



Среди готовых лекарственных соединений имеется также немало про-дуктов этерификации спиртового гидроксила, как, например, анестезин (этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты):

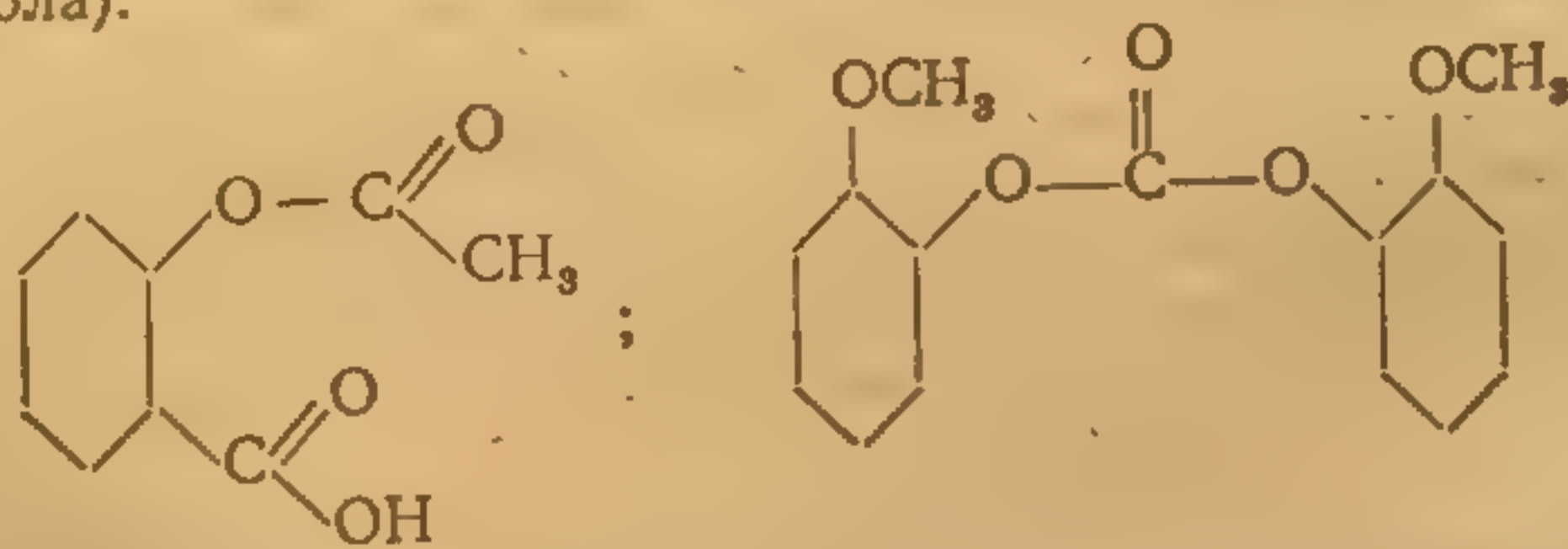


Этерификацию фенольного гидроксила в технологии полупродуктов проводят при получении фенилуглекислого натрия (натриевой соли кис-лого фенилугольного эфира)



который затем перегруппировывается в соль салициловой кислоты (см. Кон-денсации и перегруппировки, § 6).

Этерификация фенольного гидроксила в готовых лекарственных пре-паратах смягчает его едкие и раздражающие свойства, как, например, в аспирине (ацетилсалициловой кислоте) или в дуотале (углекислом эфире гваякола):



Это позволяет широко осуществлять открытый русским ученым М. В. Ненским (1886) принцип введения в организм сильнодействующих антисептических веществ в виде их сложных эфиров.

Для уточнения номенклатуры и строения наиболее часто встречаю-щихся ацилов приводим табл. 2 (стр. 136) с названием кислот, остатками которых они являются.

Роль важного ацила играет также остаток формальдегидбисульфита натрия—продукта взаимодействия формальдегида с бисульфитом натрия:

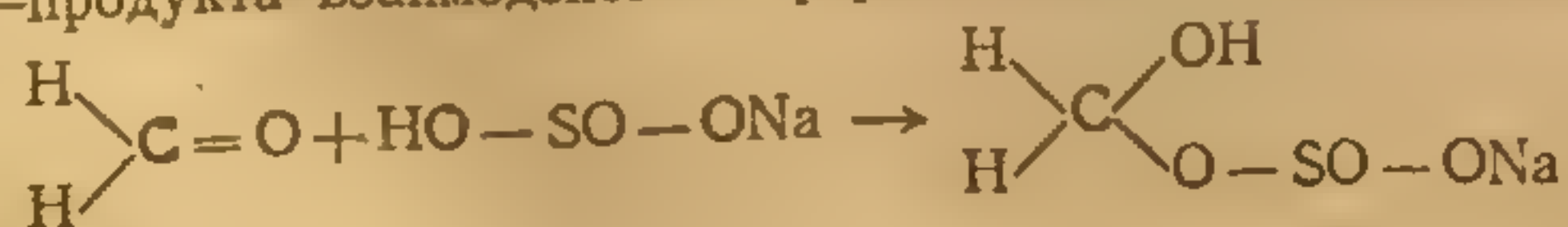




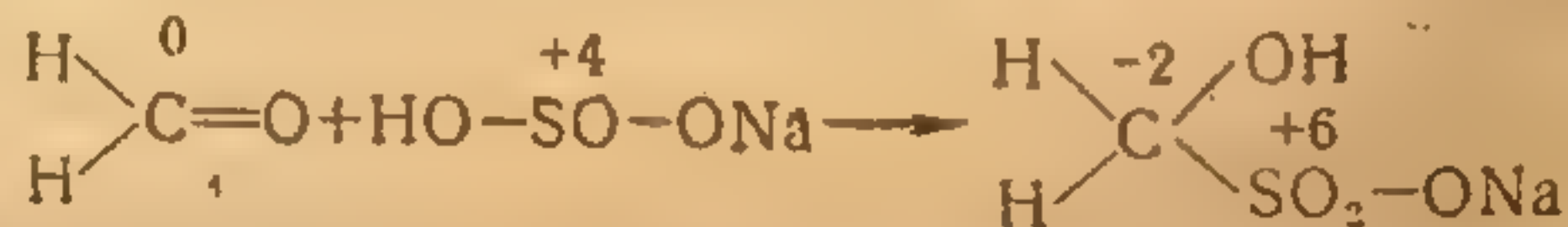
Таблица 2

Кислоты		Ацилы	
название	формула	название	формула
Серная . . . . .	$\text{HO}-\text{SO}_2-\text{OH}$	Сульфонил <sup>1</sup>	$-\text{SO}_2-\text{OH}$
Бензолсульфокислота . . . . .	$\text{HO}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Бензосульфонил	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
Сульфаниловая . . . . .	$\text{HO}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	Сульфанил	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$
Угольная . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{OH}$	Карбонил	$-\text{CO}-$
Монометиловый эфир уголь- ной кислоты . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{OCH}_3$	Карбометоксил	$-\text{CO}-\text{OCH}_3$
Моноэтиловый эфир уголь- ной кислоты . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$	Карбэтоксил	$-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$
Муравьиная . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{H}$	Формил	$-\text{CO}-\text{H}$
Уксусная . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{CH}_3$	Ацетил	$-\text{CO}-\text{CH}_3$
Щавелевая . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{CO}-\text{OH}$	Оксалил	$-\text{CO}-\text{CO}-$
Малоновая . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{OH}$	Малонил	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$
Бензойная . . . . .	$\text{HO}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	Бензоил	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$

<sup>1</sup> Остаток серной кислоты обычно называется «сульфо».

Этот остаток,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}-\text{ONa}$ , называемый метиленсернистокислым натрием, входит в качестве ацила в состав многих важных лекарственных препаратов, содержащих аминогруппу.

Повидимому, строение молекулы формальдегидбисульфита несколько иное, так как механизм его образования (см. Окисление, § 5) представляет собой окислительно-восстановительный процесс:

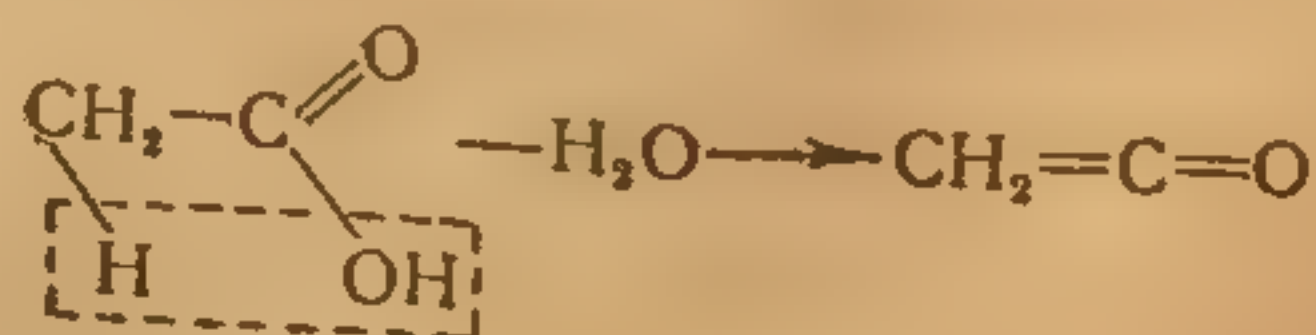


При этом углеродный атом формальдегида восстанавливается, приобретая два электрона, а атом серы бисульфита окисляется, теряя два электрона с превращением сульфитного остатка в остаток сульфата. Поэтому соответствующий ацил  $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{ONa}$  должен правильно называться метиленсернокислым натрием.

§ 4. Ацилирующие средства. Для проведения реакции ацилирования применяются ацилирующие средства, обладающие различной ацилирующей силой и являющиеся либо свободными кислотами, либо чаще их производными—сложными эфирами, ангидридами или хлорангидридами.

Кроме того, в качестве эффективного ацетилирующего средства стал применяться так называемый кетен  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ , являющийся простейшим представителем класса кетенов, т. е. соединений, характеризующихся наличием группы  $>\text{C}=\text{C}=\text{O}$  и образующихся путем внутренней ангидризации кислот.

Например, обычный кетен является внутренним ангидридом уксусной кислоты:





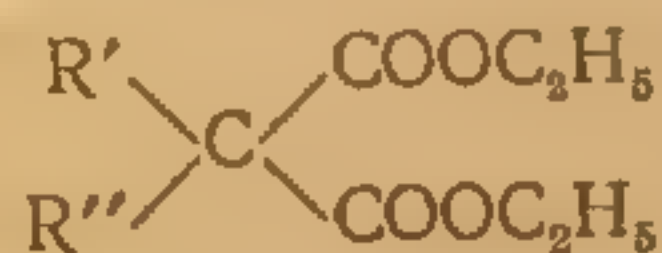
Помимо кислотных производных, для защиты первичной аминогруппы применяются и альдегиды (обычно бензальдегид), образующие с аминами так называемые азометиновые соединения (см. § 8).

Наиболее слабым ацилирующим действием обладают свободные кислоты, реакция с которыми обратима вследствие выделения реакционной воды. Кислоты ацилируют амины и этерифицируют спирты, но с фенольным гидроксидом они не реагируют.

Для ацилирования аминов обычно применяются летучие органические кислоты—муравьиная и уксусная. Муравьиная кислота имеет преимущество, так как обладает меньшим молекулярным весом и большей реакционной способностью (константа электролитической диссоциации муравьиной кислоты более чем в 10 раз превышает константу диссоциации уксусной кислоты), поэтому муравьиной кислоты расходуется меньше и ацилирование с ней идет быстрее.

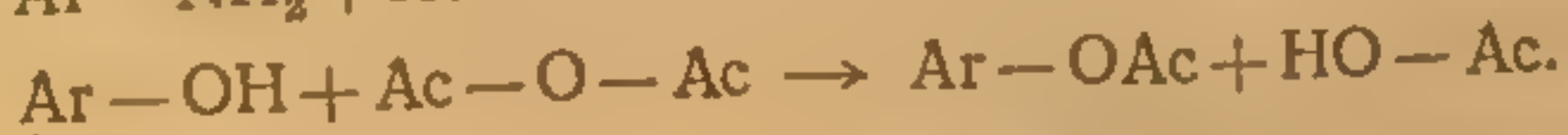
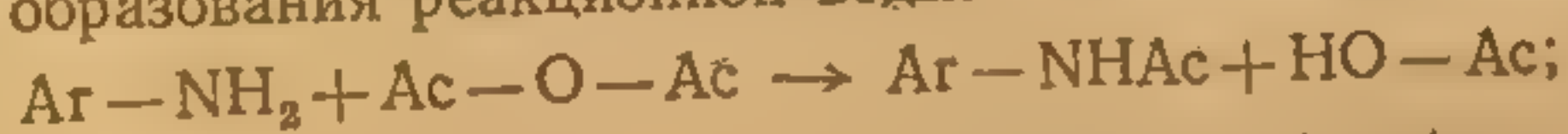
Серная кислота для ацилирования аминов непосредственно не применяется вследствие ее сульфировющего действия (см. Сульфирование, § 4), однако соответствующие сульфаминовые кислоты обычно образуются при получении аминогруппы восстановлением нитро-, нитрозо- или диазогруппы бисульфитом (см. Восстановление, § 2 и Диазотирование и нитрозирование, § 5).

Более энергичным ацилирующим действием на амины обладают сложные эфиры карбоновых кислот (со спиртами они также вступают в реакцию алкоголиза, см. § 11), в частности, для этой цели в технологии лекарственных средств широко применяются диалкильные производные малонового эфира:

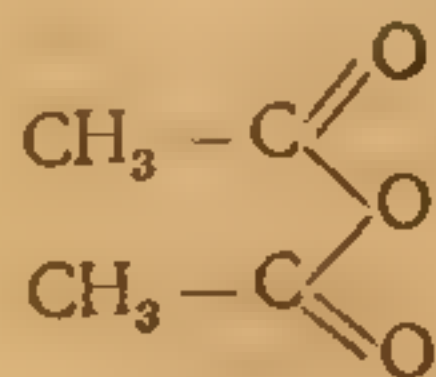


Значительно более сильное ацилирующее действие, распространяемое как на аминогруппу, так и на спиртовый и фенольный гидроксил, оказывают ангидриды кислот, которые генетически можно рассматривать как результат ацилирования кислотного гидроксила:  $\text{Ac}-\text{O}-\text{Ac}$ .

Ангидриды ацилируют более энергично вследствие отсутствия, при действии ими, образования реакционной воды:



Наиболее часто для целей ацилирования применяется уксусный ангидрид:



который настолько медленно гидролизуеться холодной водой, что ацетилирование им можно производить в водной и даже воднощелочной среде.

Еще более энергичными ацилирующими средствами являются хлорангидриды кислот. Это обычно летучие жидкости с резким, раздражающим запахом, вызывающие воспалительное состояние и экзему при попадании на кожу. Водой они быстро, иногда взрывоподобно, разлагаются на хлористый водород и исходную кислоту. Высшие представители хлорангидридов, с боль-



шим молекулярным весом, являются твердыми телами, несколько менее реакционноспособными и медленнее разлагающимися водой, благодаря чему ацилирование ими можно проводить в водной и даже в воднощелочной среде.

Присутствие оснований (щелочи или в безводной среде—третичных аминов, например, пиридина), связывающих хлористый водород, выделяющийся при ацилировании хлорангидридами, облегчает течение процесса. Это относится как к ацилированию гидроксила, так особенно к аминогруппе, которая в солях аминов не ацилируется.

Вместо индивидуального хлорангидрида при ацилировании часто применяют смесь соответствующей кислоты с веществом, способным превращать ее в хлорангидрид, например:  $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{PCl}_5$  или  $\text{C}_6\text{H}_5\text{—COOH} + \text{POCl}_3$  (см. Галогенирование, § 3), конечно, в безводной среде.

К наиболее часто применяемым в качестве ацилирующих средств хлорангидридам в химико-фармацевтической промышленности принадлежат: хлористый ацетил, хлористый бензоил, фосген и хлорангидриды кислых эфиров угольной кислоты (метилового и этилового), так называемые хлоругольные эфиры:

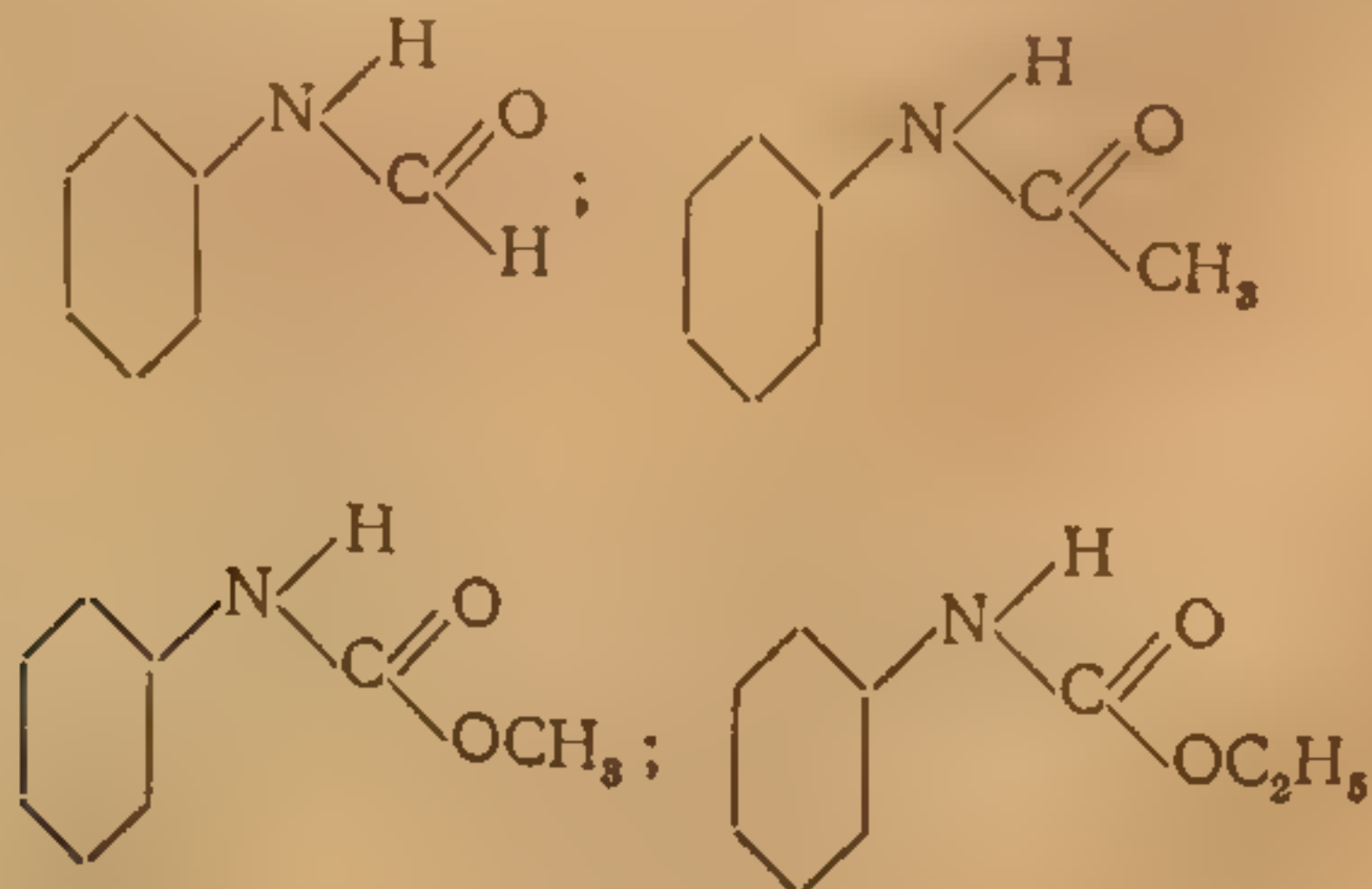


Особенно же большое значение для ацилирования имеют хлорангидриды ароматических сульфокислот (см. Сульфирование, § 7). Сюда относятся бензолсульфохлорид и сульфохлориды ацилированной сульфаниловой кислоты общей формулы:



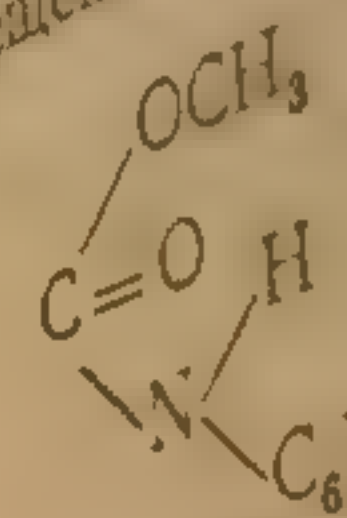
причем ацилами обычно служат формил, ацетил, карбометоксил и карбэтоксил (см. выше таблицу ацилов).

Процесс получения сульфохлоридов ацилированной сульфаниловой кислоты по своему химизму и технологическому оформлению аналогичен процессу получения бензолсульфохлорида (см. Сульфирование, § 8). От последнего они отличаются тем, что являются твердыми кристаллическими телами. Исходным сырьем для их производства служат форманилид, ацетанилид, карбометоксианилид и карбэтоксианилид:



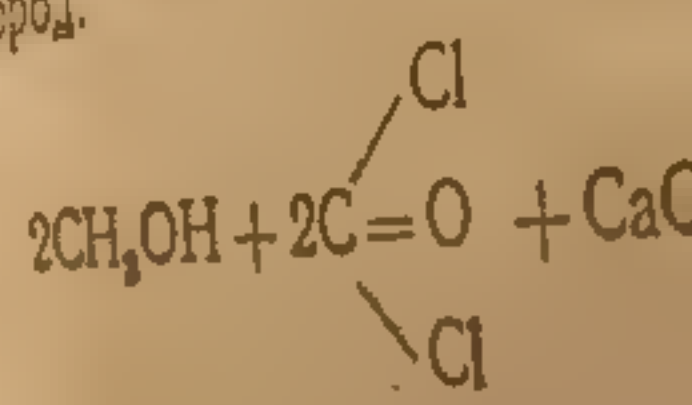
Два последних соединяются с уретанами, или эстерами

ароматическими замещенными

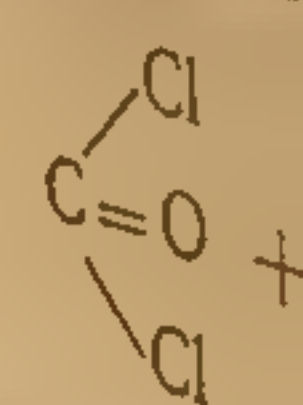


Метилфенил

Хлоругольные эфиры имеют ружущих средств, так как уступают в дорогие органические кислоты получают при пропускании фосгена в дробленого мрамора, который выделяет водород:

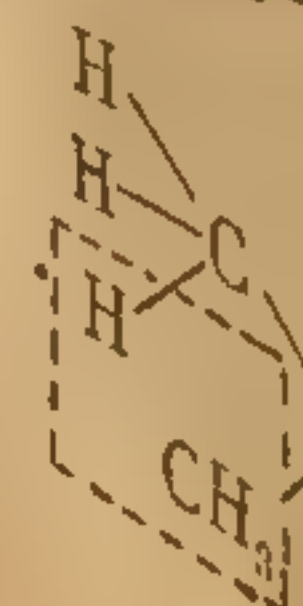


Хлоругольные эфиры при смешивании с водой и с ней не смешиваются, тяжелее воды и с ней не смешиваются, температура кипения 1,24 и температура кипения 1,14 и температура кипения. Фосген при соответствующем ацилировании одновременно и полного эфира угольной кислоты, а также же фосгеном двух аминогрупп, замещенной мочевины.



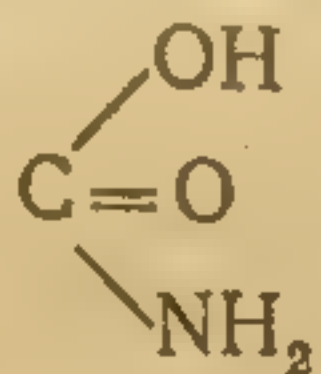
Наконец, наиболее активным является  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ . Это газ, сжижающийся при давлении, образуя жидкое димерное соединение, называемое дикетеном.

Кетен получается при температурном интервале 700—

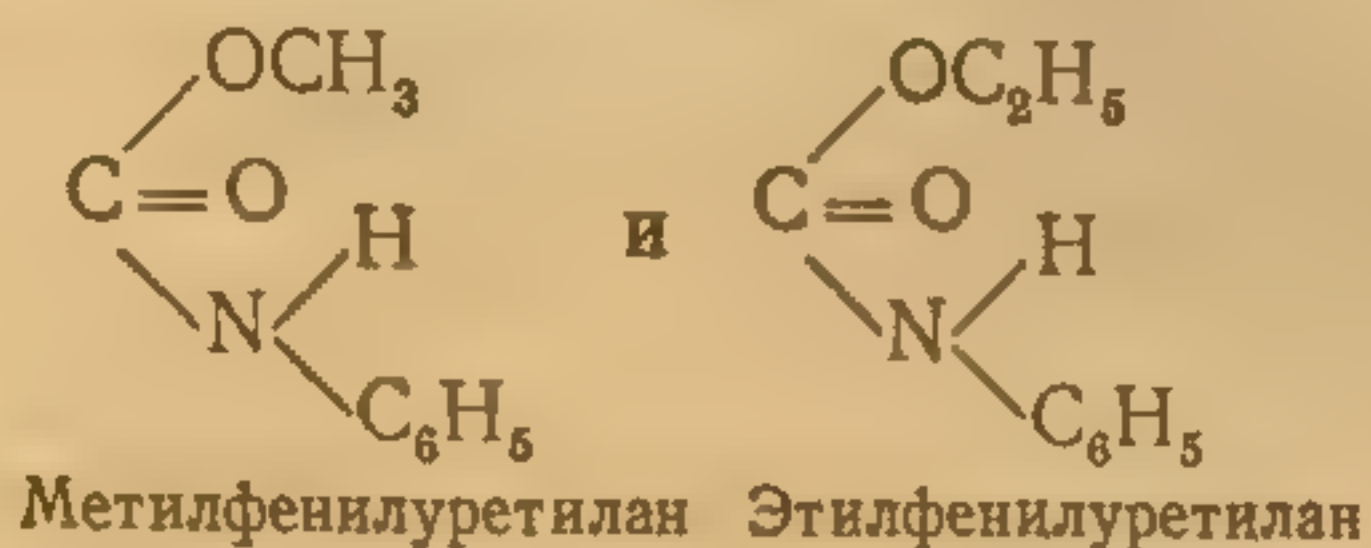




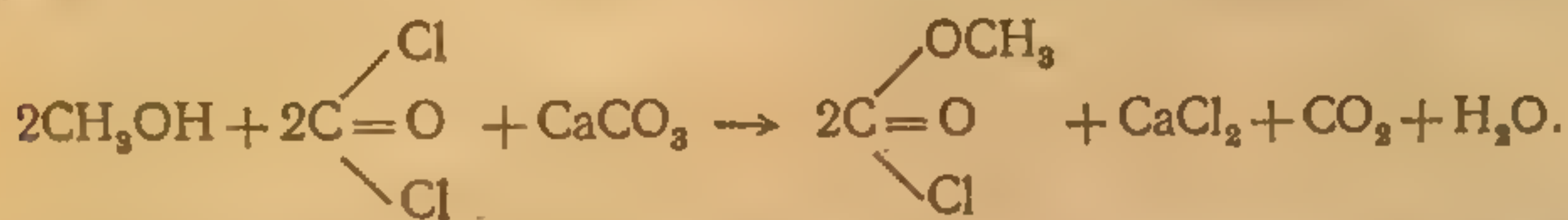
Два последних соединения носят еще название фенилуретиланов по аналогии с уретанами, или эфирами карбаминовой кислоты:



ароматическими замещенными которых они являются:

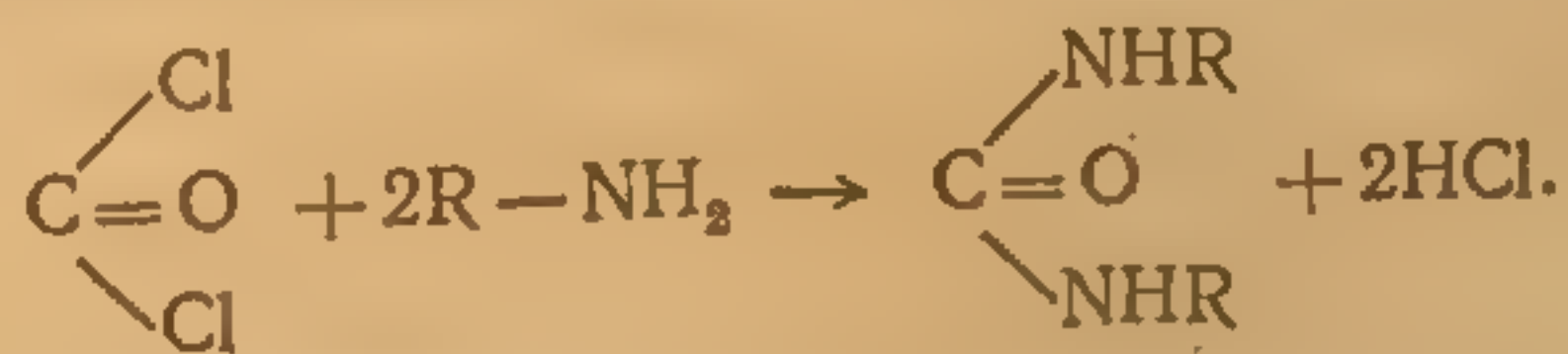


Хлоругольные эфиры имеют большое применение в качестве ацилирующих средств, так как успешно заменяют относительно дефицитные и дорогие органические кислоты (муравьиную и уксусную). Они легко получаются при пропускании фосгена в соответствующий спирт в присутствии дробленого мрамора, который связывает выделяющийся хлористый водород:



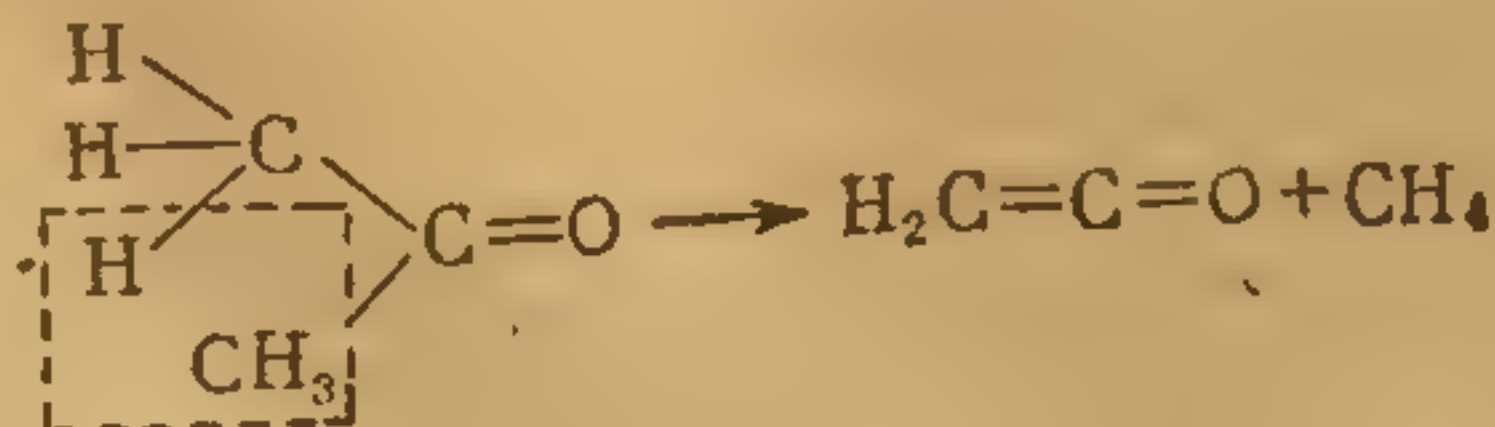
Хлоругольные эфиры представляют собой слезоточивые жидкости тяжелее воды и с ней не смешивающиеся. Метилвый эфир имеет удельный вес 1,24 и температуру кипения 71,5°, этиловый эфир имеет удельный вес 1,14 и температуру кипения 94,5°.

Фосген при соответствующих условиях проведения реакции способен ацилировать одновременно и две гидроксильные группы с образованием полного эфира угольной кислоты (см. § 3—дуотал). При ацилировании же фосгеном двух аминогрупп образуются карбамидные соединения—производные замещенной мочевины:



Наконец, наиболее активным ацилирующим средством является кетен,  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ . Это газ, сжижающийся при  $-41^\circ$ , способный переходить в жидкое димерное соединение  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$ , с температурой кипения  $127,5^\circ$ , называемое дикетеном.

Кетен получается при термическом распаде (пиролизе) ацетона в температурном интервале  $700-800^\circ$  по реакции:

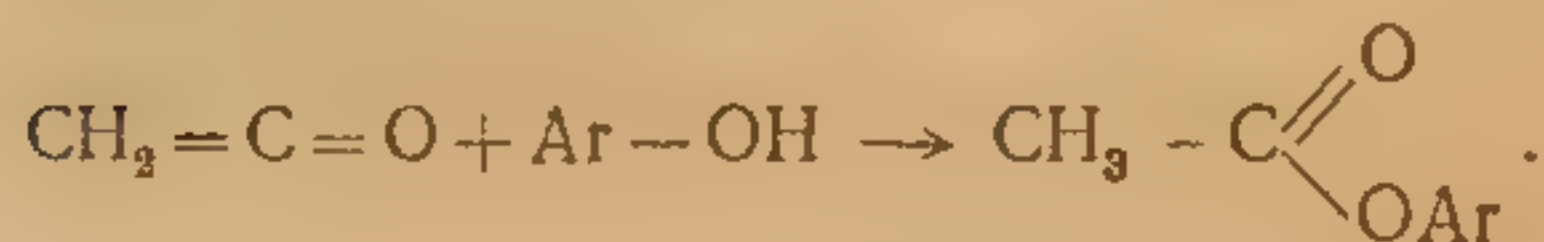
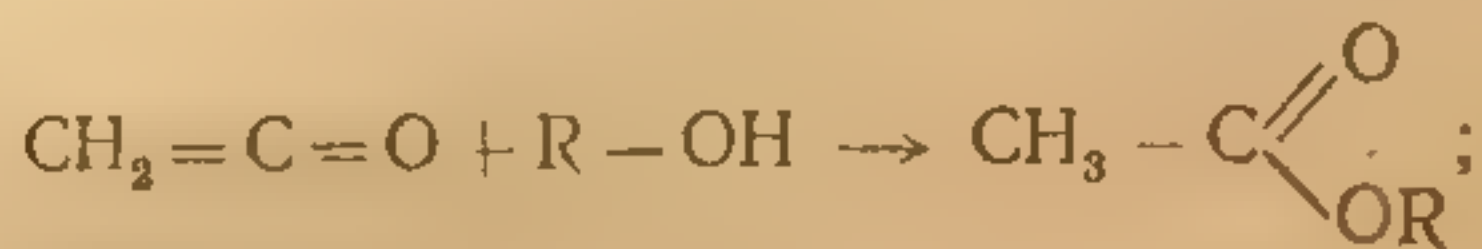
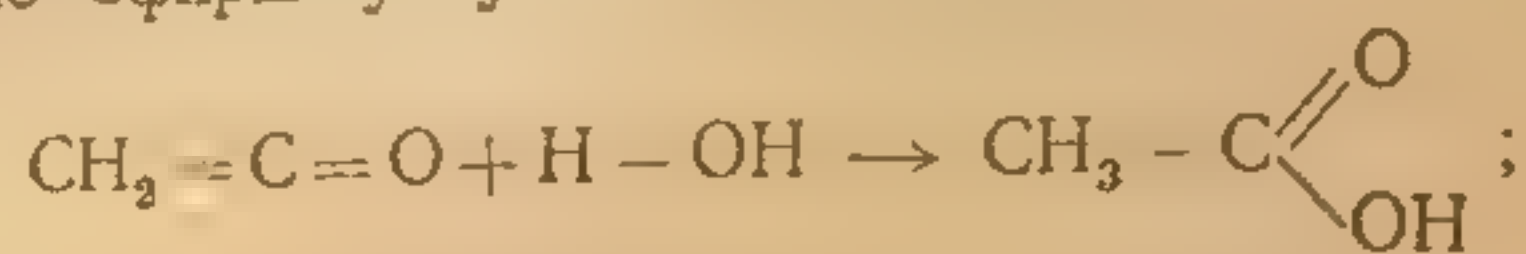




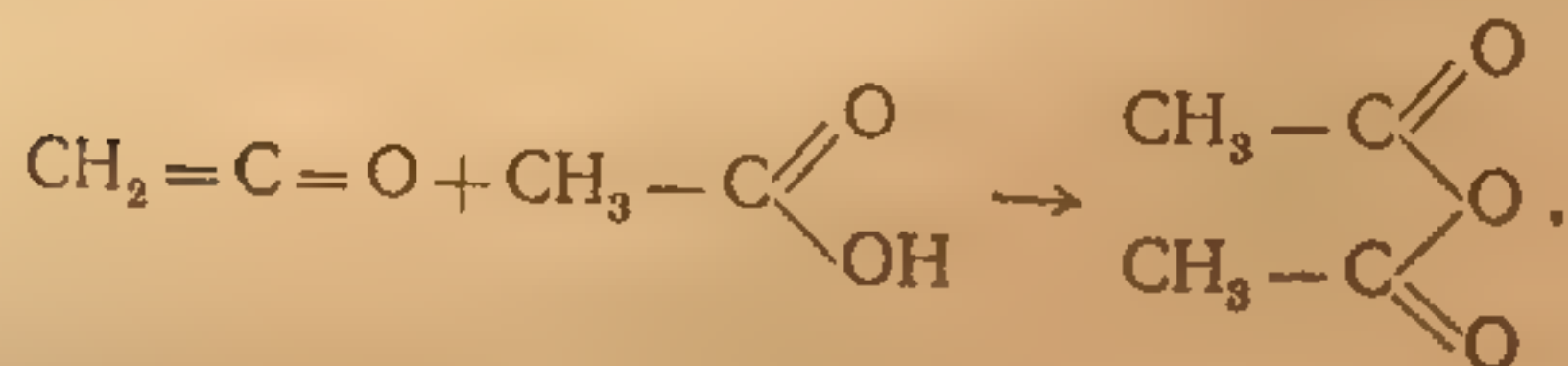
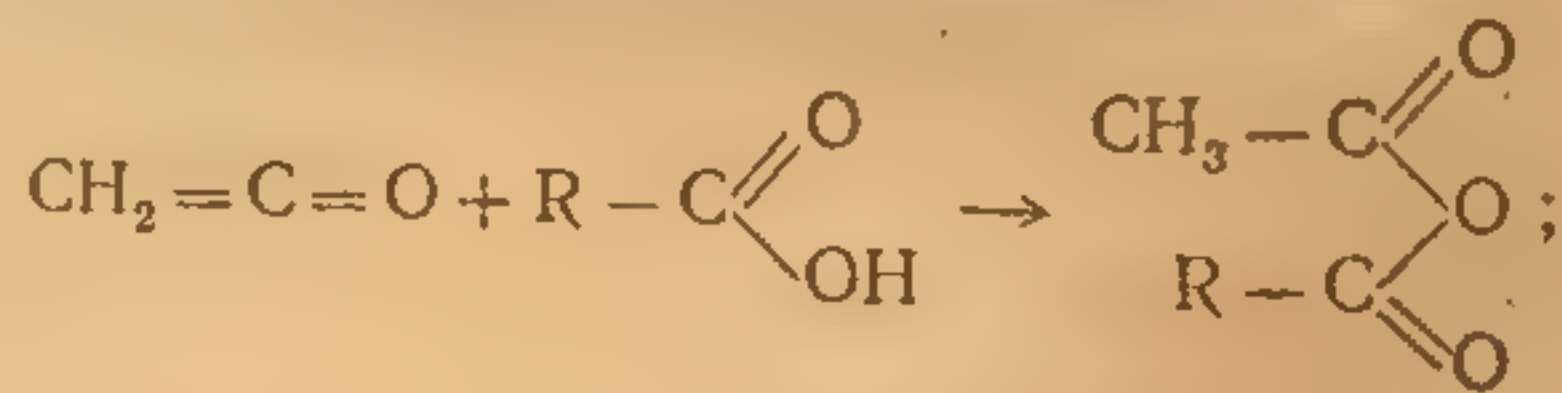
При охлаждении кетен хорошо растворим в органических жидкостях, например, в ледяной уксусной кислоте, ацетоне, диэтиловом эфире, дихлорэтаноле и др.

Кетен—универсальное ацилирующее средство, так как ацетирует все содержащие гидроксил или аминогруппу вещества за счет насыщения своей активной межуглеродной двойной связи.

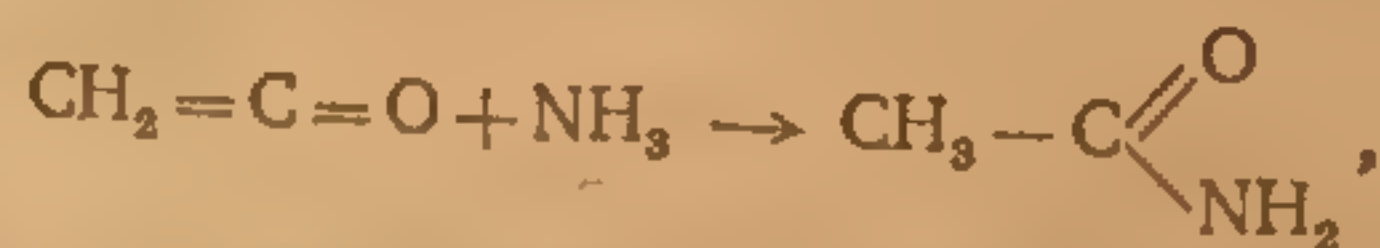
С водой кетен образует уксусную кислоту, а со спиртами и фенолами—соответствующие эфиры уксусной кислоты:



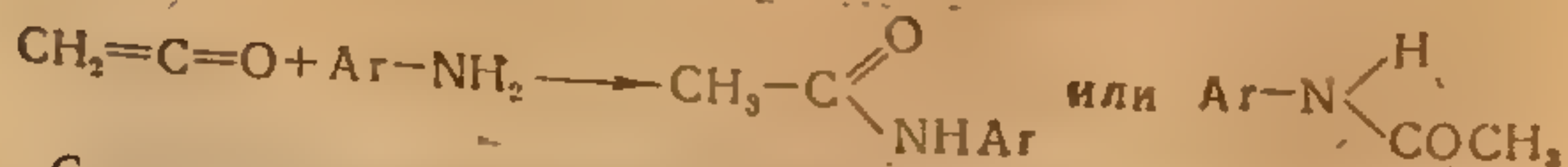
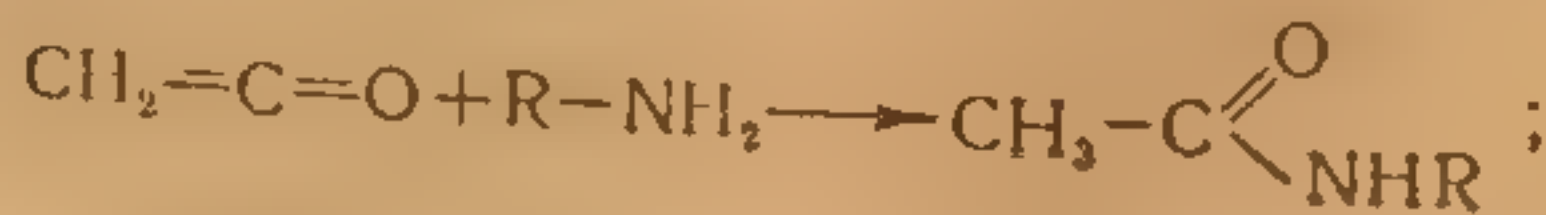
С кислотами кетен образует ангидриды, в общем случае смешанные, а при действии на уксусную кислоту—уксусный ангидрид:



Особенно энергично реагирует кетен с аминами. С аммиаком кетен образует ацетамид:



с алифатическими и ароматическими аминами соответственно ацетамиды и ацетанилиды:



Скорость ацилирования кетеном аминогруппы настолько превышает скорость реакции его с гидроксидом, что ацетилирование аминов кетеном можно проводить в водной среде.

При действии на кетен и аммиак, например, при действии на кетен, образуется ацетамид.

§ 5. Ацилирование углеводородов. Входящим в состав подвижного атома произвести замену последнего радикала.

Ацилирующим средством для этого является кетен, причем лишь в присутствии катализатора (в водной среде).

Примерами ацилирования углеводородов являются процессы получения ацетилацетата, оксалиацетата, выражаемые следующими реакциями:

$$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$$

$$2\text{CH}_3-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{CH}_3-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$$

Механизм этих реакций, по мнению некоторых исследователей, связан с образованием промежуточных соединений, содержащих гидроксил.

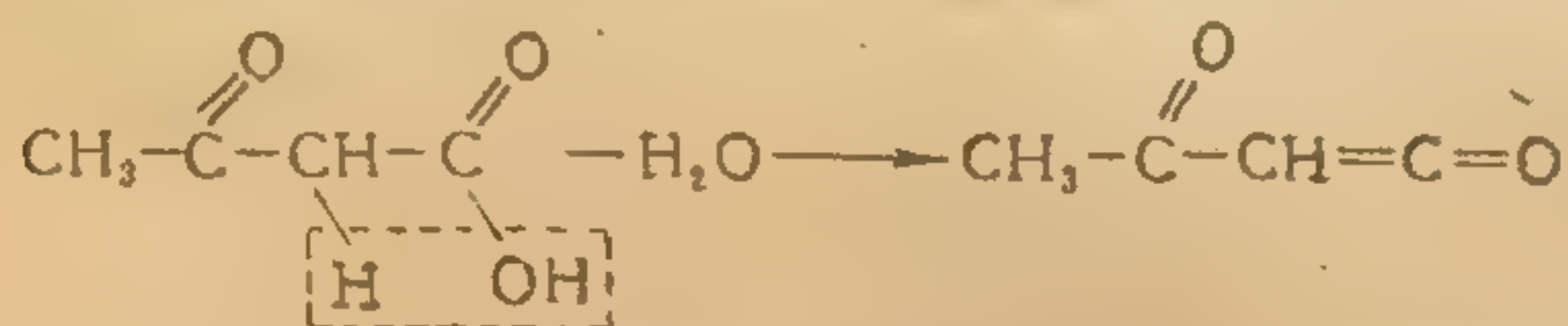
Эти процессы относятся к числу конденсаций и перестроения (см. § 6. Конденсация и перестроение).

§ 6. Ацилирование аминов. Основным характером, они, и ацилирование легко. Для этого при

Хотя при ацилировании аминов, подвижная группа

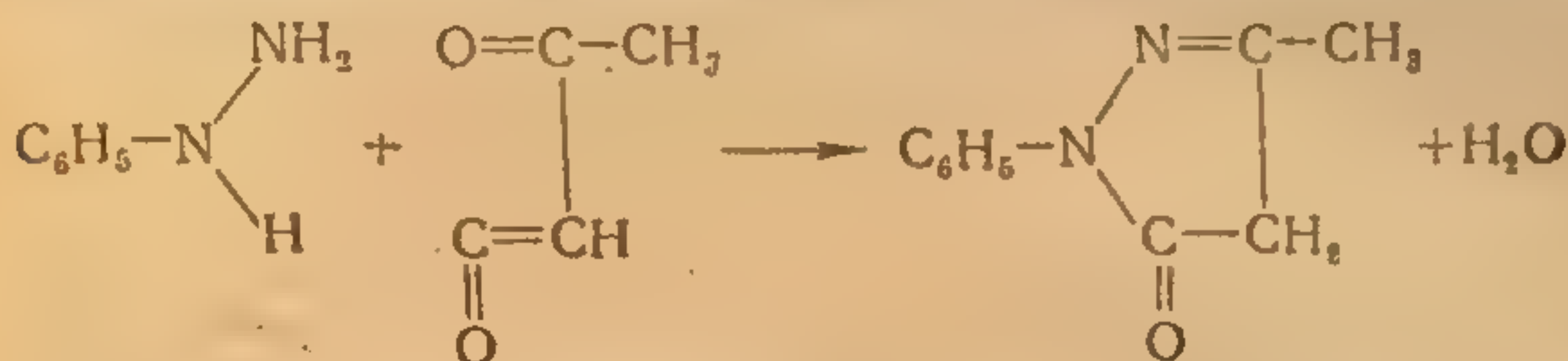


Дикетен является как бы производным ацетоуксусной кислоты:



При действии на окси- и аминсоединения дикетен образует ацильные производные ацетоуксусной кислоты.

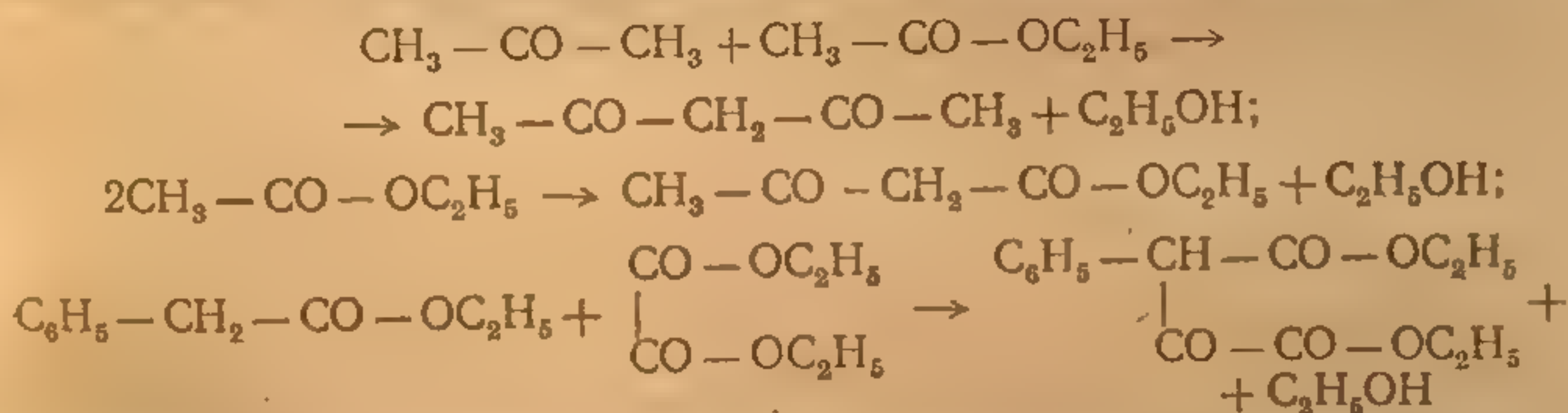
Например, при действии дикетена на фенолгидразин непосредственно образуется фенолметилпиразолон (см. Конденсации и перегруппировки, § 4):



§ 5. Ацилирование углеводородного радикала. При наличии в углеводородном остатке подвижного (реакционноспособного) атома водорода можно произвести замену последнего ацилом, т. е. осуществить «ацилирование» радикала.

Ацилирующим средством для такой реакции служат сложные эфиры, притом лишь в присутствии каталитически действующего алкоголя (в безводной среде).

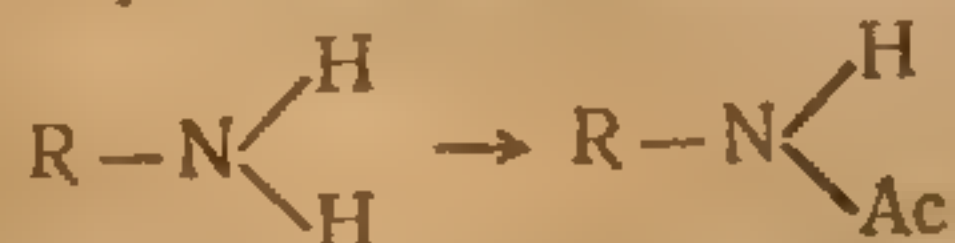
Примерами ацилирования углеводородного радикала могут служить процессы получения ацетилаcetона, ацетоуксусного эфира или фенол-оксалилацетата, выражаемые суммарными уравнениями реакций:



Механизм этих реакций, при которых образуются соединения с новыми межуглеродными связями, более сложен, чем в случае ацилирования аминогруппы или гидроксила.

Эти процессы относятся к реакциям конденсации и будут рассмотрены ниже (см. Конденсации и перегруппировки).

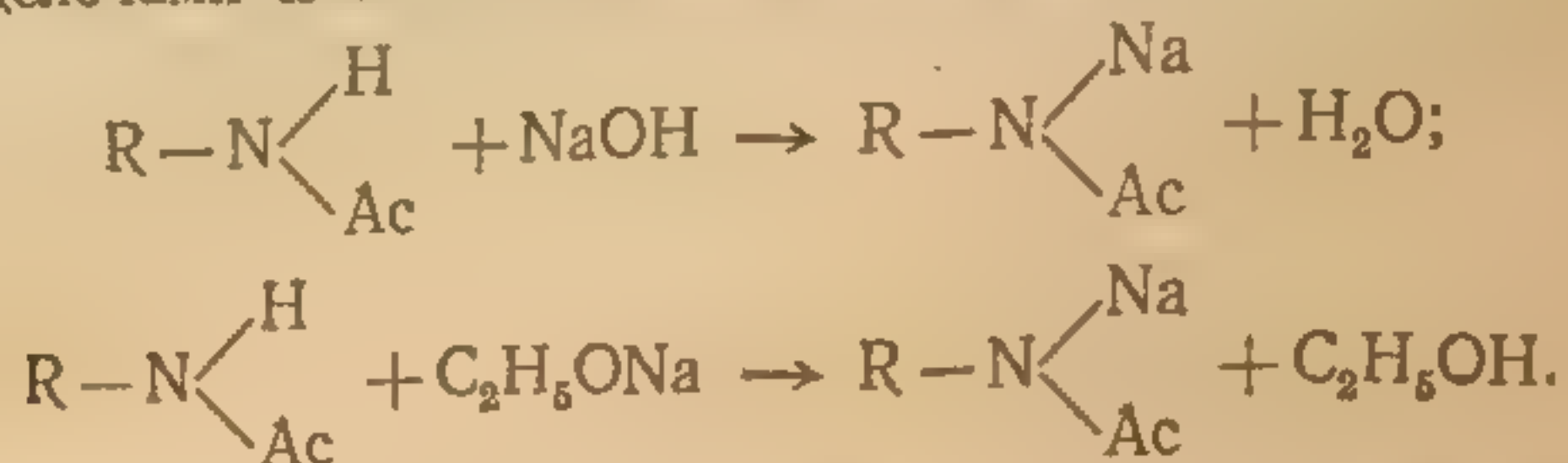
§ 6. Ацилирование аминогруппы. Благодаря тому, что амины обладают основным характером, они, и притом преимущественно первичные, ацилируются легко. Для этого пригодны все ацилирующие средства:



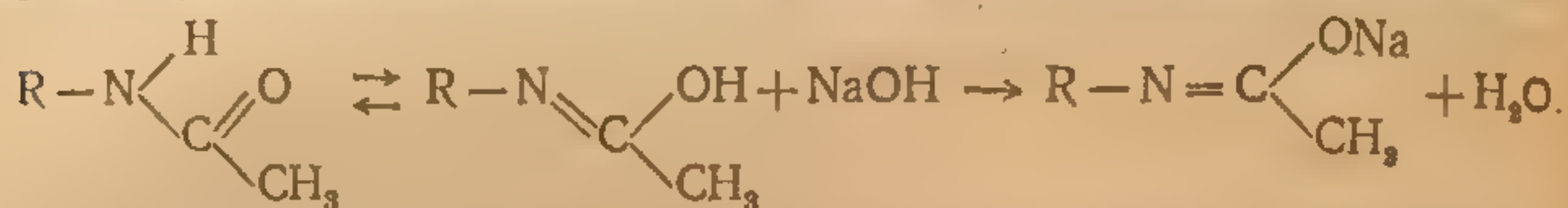
Хотя при ацилировании обычно замещается лишь один атом водорода аминогруппы, подобная защита ее является вполне достаточной (см. § 3).



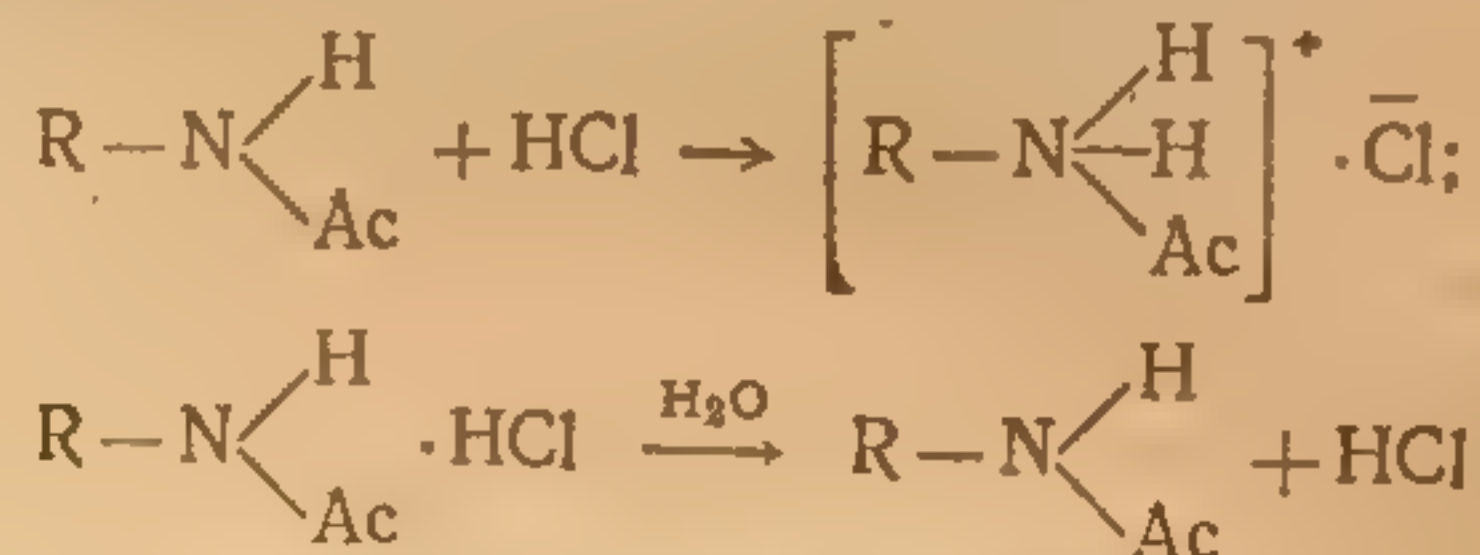
Оставшийся в полученном ациламине атом водорода обладает кислотными свойствами и способен замещаться металлом, вследствие чего ациламины со щелочами и алкоголятами образуют соли:



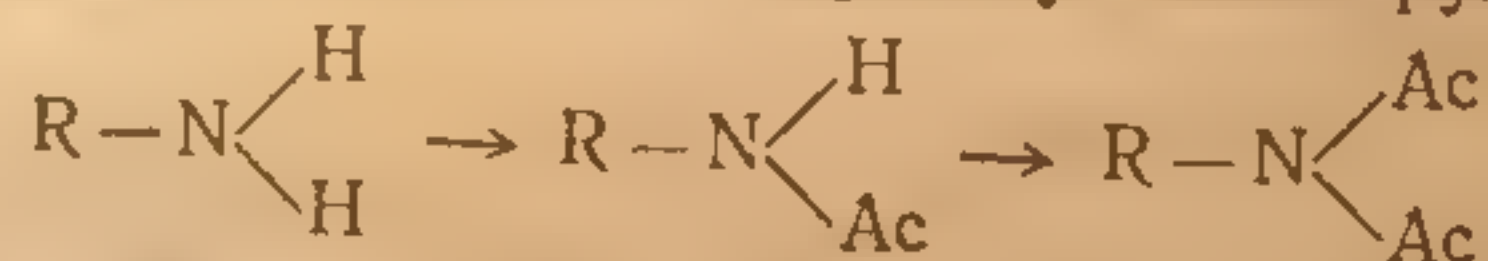
Способность ациламинов давать металлические соли объясняется таутомерным<sup>1</sup> превращением их в енольную форму с образованием иминокислот:



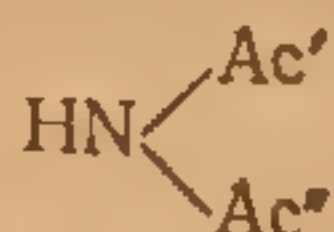
Что касается получения солей с кислотами, то ациламины образуют их только с сильными кислотами и притом в безводной среде, так как вода их нацело гидролизует:



Под действием сильных ацилирующих средств, взятых в избытке, возможно последовательное вхождение в первичную аминогруппу двух ацилов:

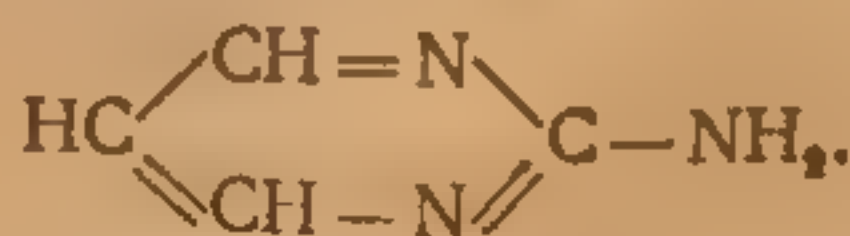
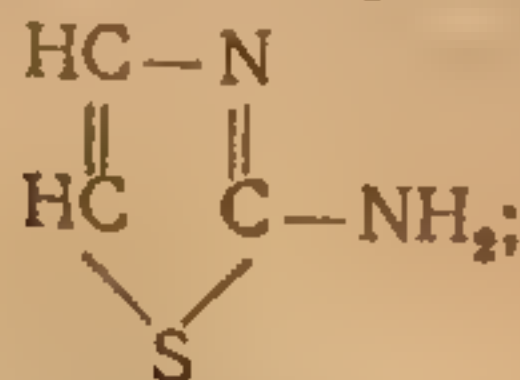


Такое «переацилирование» является нежелательной побочной реакцией, снижающей выход синтезируемого продукта. Однако диациламины типа



из группы сульфаниламидных препаратов обладают ценными лечебными качествами.

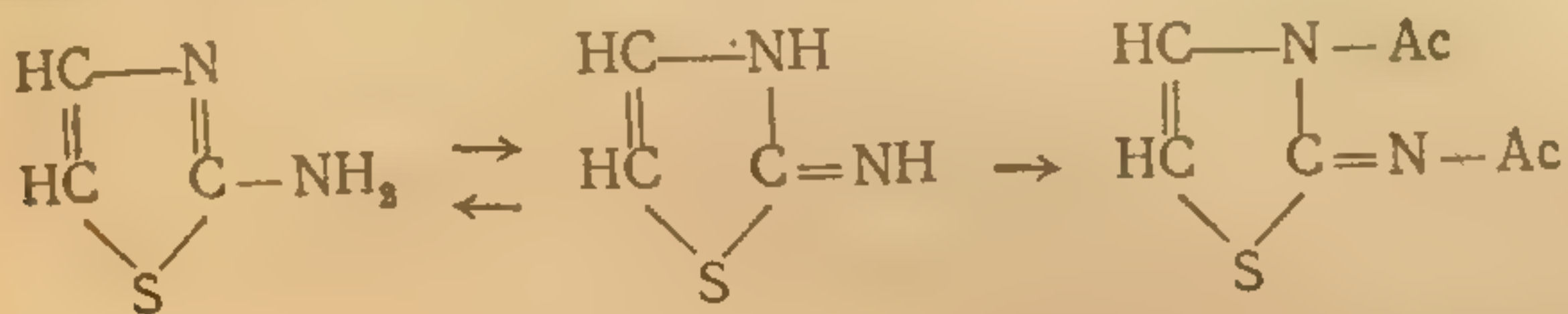
Особый случай образования диацильных производных наблюдается при ацилировании гетероциклических аминов, содержащих в гетероцикле атом азота, например, аминотиазола или аминопиримидина:



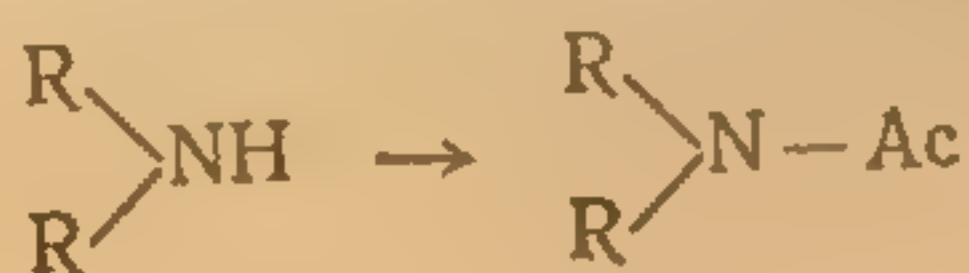
<sup>1</sup> Таутомерней называется одновременное существование структурных изомеров, самопроизвольно переходящих друг в друга и находящихся в состоянии динамического равновесия.



В водной среде амины такого строения дают диацильные производные в результате amino-иминной таутомерии:



Вторичные амины ацилируются труднее первичных и требуют применения более активных ацилирующих средств:

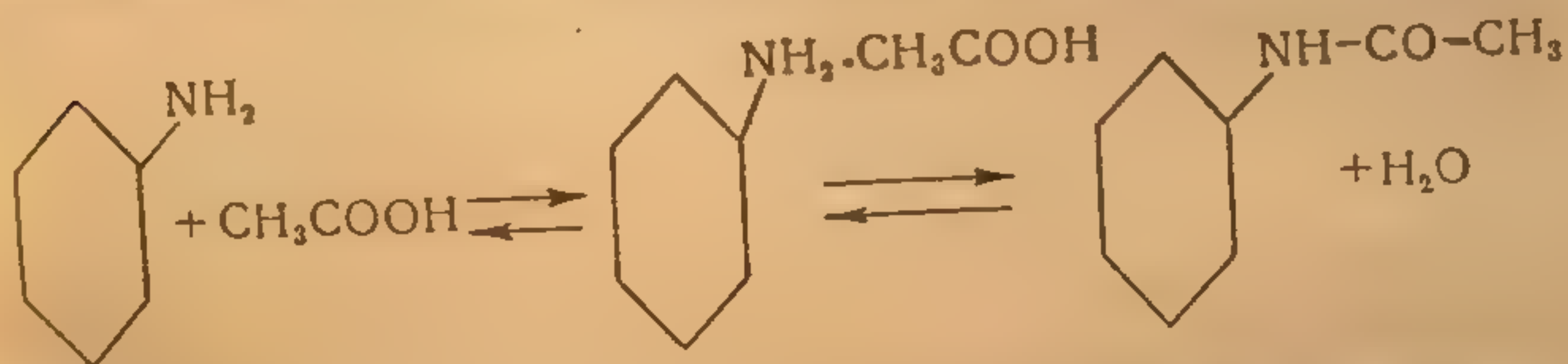


Третичные амины, например, диметиланилин или пиридин, не имеющие водорода при атоме азота, вовсе не ацилируются. С кислотами они образуют соли обычного аммонийного характера (см. Восстановление, § 2).

В технологии полупродуктов в наибольших масштабах производится ацилирование анилина. В качестве ацилирующих средств для этого применяются муравьиная и уксусная кислоты и хлоругольные эфиры.

Формилирование и ацетилирование анилина как в химическом, так и в технологическом отношении протекают совершенно аналогично.

Ацилирование идет в две фазы: сначала образуется соль анилина, а затем, при нагревании, происходит отщепление молекулы воды и введение ацила (см. Сульфирование, § 4). В обеих фазах реакция обратима, так



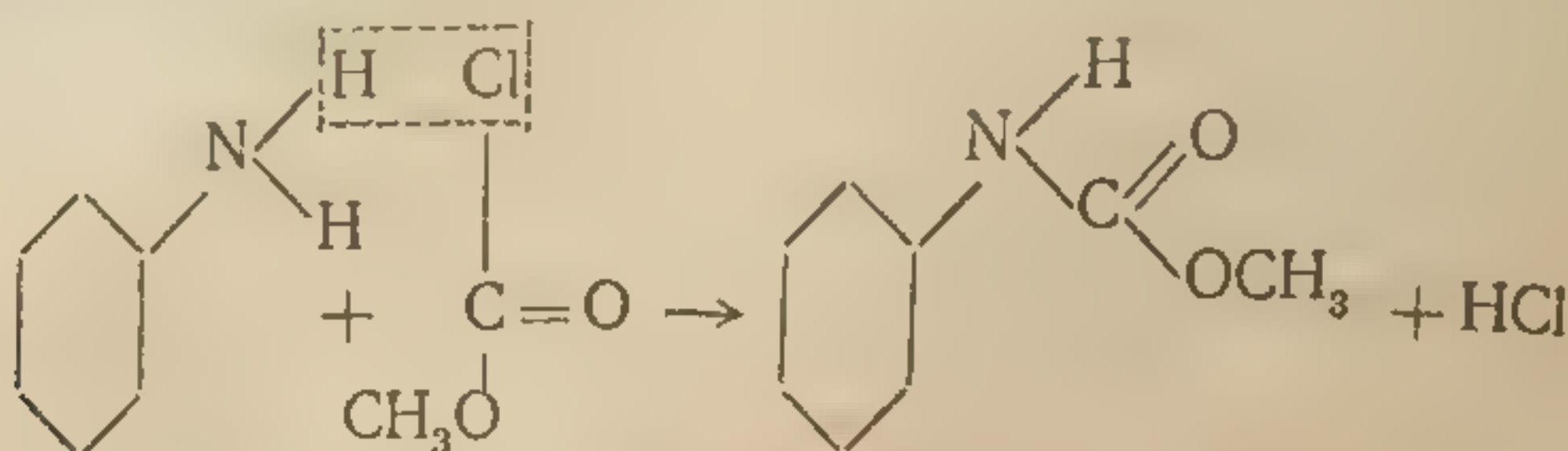
как анилиновая соль слабой органической кислоты легко распадается, а получаемый аниlid гидролизуетсЯ водой. Поэтому для процессов формилирования и ацетилирования применяют возможно более концентрированную кислоту (100—80%) и ведут его при кипении массы с непрерывной отгонкой образующейся реакционной воды, причем отгоняется также некоторое количество анилина и кислоты.

В результате процесса ацилирования в аппарате (рис. 35) получается почти чистый расплавленный аниlid (температура плавления форманилида 50°, ацетанилида 115°). Его подают во вращающийся кристаллизатор, где он застывает тонким слоем на поверхности вращающегося стального барабана (рис. 36) с внутренним водяным охлаждением. В застывшем виде ацетаниlid непрерывно снимается ножом в виде тонких чешуек.

Как уже было сказано, муравьиная и уксусная кислоты успешно заменяются для целей ацилирования метиловым или этиловым хлоругольным эфиром.



Анилин реагирует, например, с метиловым хлоругольным эфиром по уравнению:



Выделяющийся при этом хлористый водород солеобразно связывает вторую молекулу анилина, вследствие чего общее уравнение реакции имеет вид:

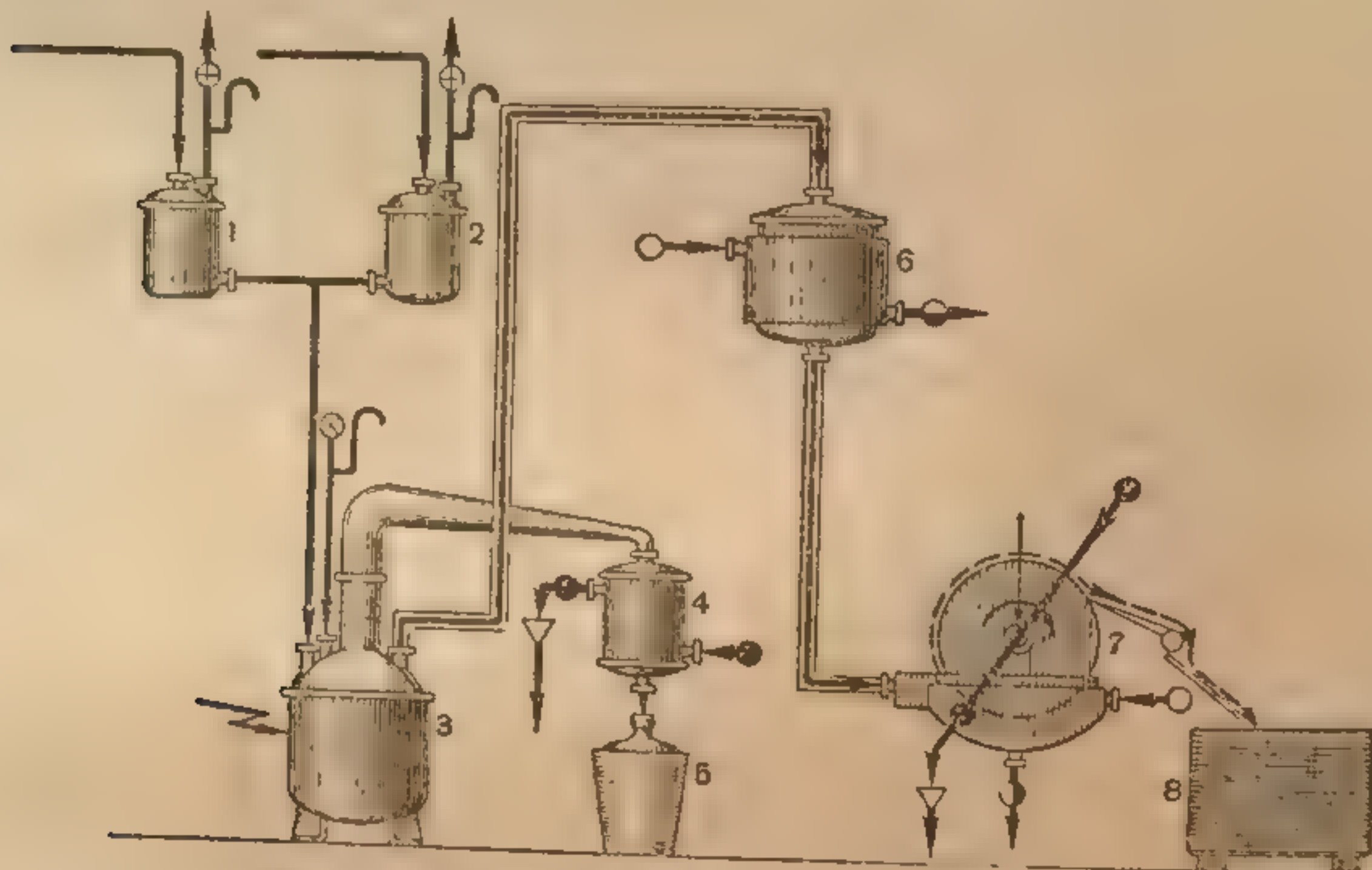
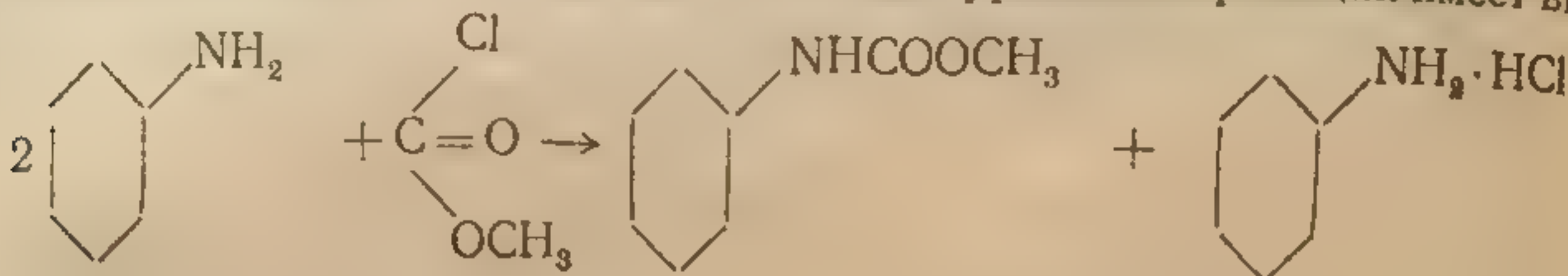


Рис. 35. Схема производства ацетанилида.  
1—мерник для анилина; 2—мерник для уксусной кислоты; 3—ацетилятор; 4—конденсатор; 5—приемник слабой уксусной кислоты; 6—напорный бачок для расплавленного ацетанилида; 7—вращающийся кристаллизатор; 8—приемник для ацетанилида.

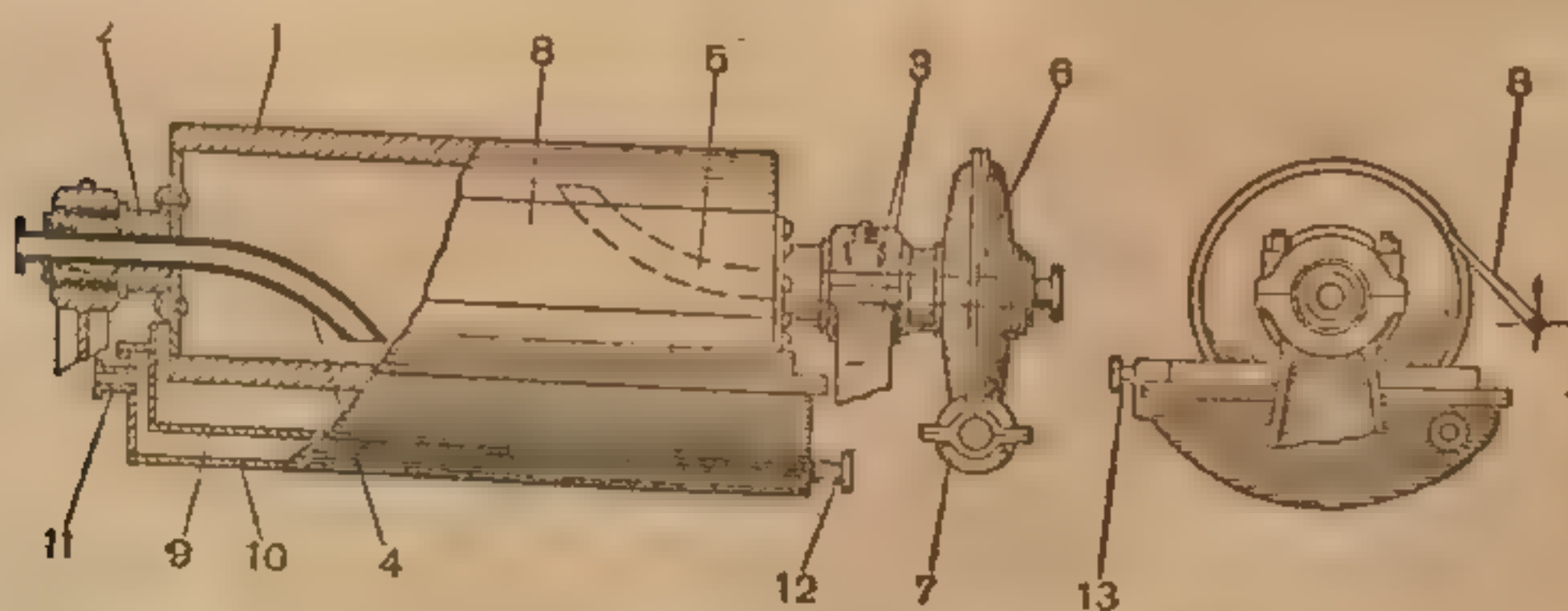
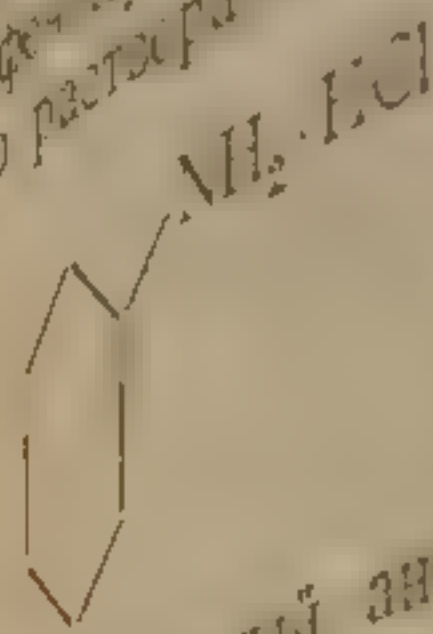


Рис. 36. Вращающийся кристаллизатор.  
1—барабан; 2—полые цапфы барабана; 3—станина; 4—труба для подвода воды внутрь барабана; 5—труба для отвода воды из барабана; 6—червячное колесо; 7—червяк; 8—нож; 9—корыто с расплавленным ацетанилидом; 10—рубашка для обогрева корыта; 11—штуцер для греющего пара; 12—штуцер для конденсата; 13—штуцер для подвода расплавленного ацетанилида в регулятор уровня.

Полученная смесь  
продолжает в водной среде  
время как салициловую кислоту  
время ферментации  
всего раствора

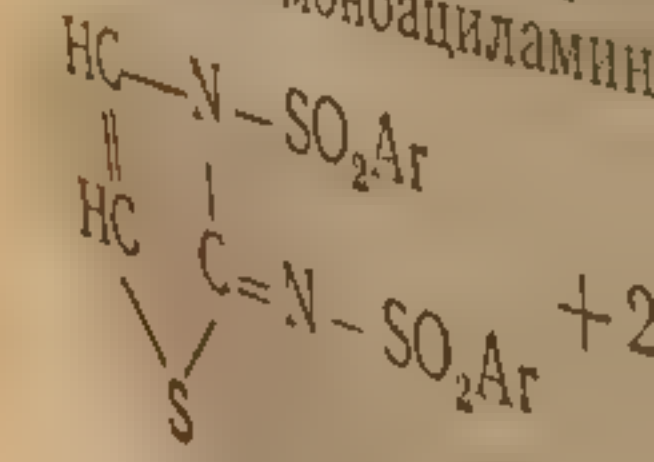


Ацилированный анилин  
ленный к участию в тех  
аминогруппа могла быть  
защита миновала, ее об  
связано, гидролизом при  
щелочи, помимо ускорения  
гидроксильных ионов, сп  
зующейся в результате

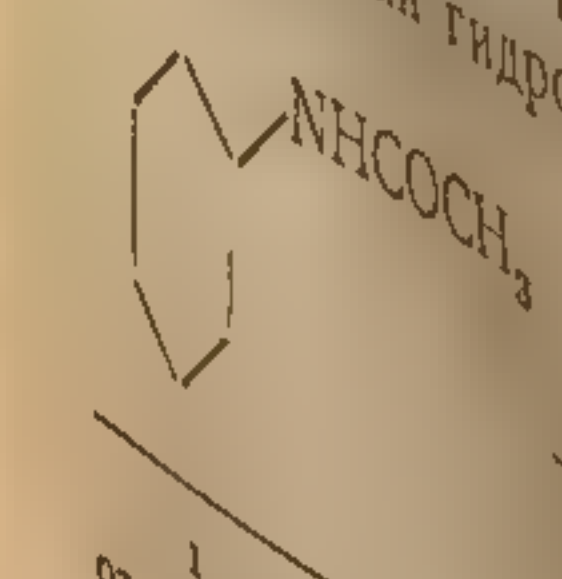
Исключение из сказ  
которые щелочами совсем  
в результате нейтрализа  
сульфонаты ( $\text{ArNHSO}_3\text{Na}$ )  
Так же ведут себя и  
например, бензосульфок  
или  $\text{ArNHSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ .

Для омыления амидо  
до кипения с разбавленн  
производят серной кисло

Однако при нагревани  
диацильных производны  
в результате амина-имин  
гетероцикла довольно лег  
шение протекает в обрат  
ская соль моноаминами



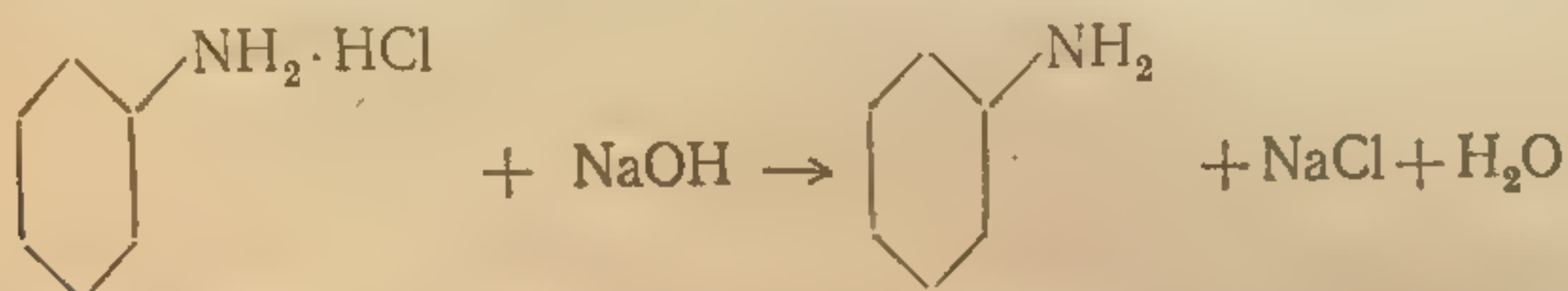
Ввиду важного значен  
химико-фармацевтически  
ления ацетанилида и м  
Кислотный гидролиз



1 Сухой метилфенил  
оттежка, растворимый в с  
10 Химия и технология



Полученная смесь веществ разделяется водой, так как ацилированный продукт в водной среде соли не образует, а сам в воде нерастворим, в то время как солянокислый анилин легко растворяется в воде. После фугования фенилуретилана<sup>1</sup> не вступивший в реакцию анилин выделяется из водного раствора солянокислой соли подщелачиванием:



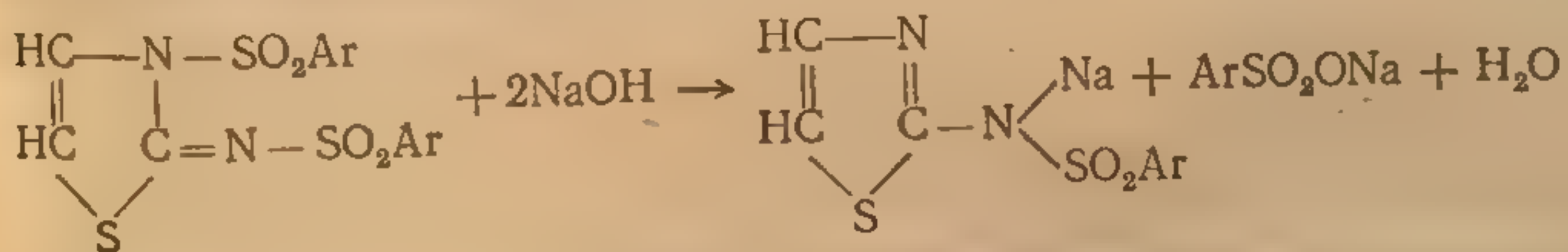
Ацилированный анилин представляет собой полупродукт, подготовленный к участию в тех или иных реакциях, при которых незащищенная аминогруппа могла быть затронута. После того как надобность в ацильной защите миновала, ее обычно удаляют, что достигается, как это уже было сказано, гидролизом при нагревании с кислотой или щелочью. Наличие щелочи, помимо ускорения процесса созданием повышенной концентрации гидроксильных ионов, способствует гидролизу вследствие связывания образующейся в результате его кислоты.

Исключение из сказанного представляют сульфаминовые кислоты, которые щелочами совсем не гидролизуются (см. Сульфирование, § 4), но в результате нейтрализации дают прочные сульфонаты и металлоамидные сульфонаты ( $\text{ArNHSO}_3\text{Na}$  и  $\text{ArNNaSO}_3\text{Na}$ ).

Так же ведут себя и ариламины, ацилированные сульфокислотами, например, бензосульфокислотой или сульфаниловой кислотой  $\text{ArNHSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$  или  $\text{ArNHSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ .

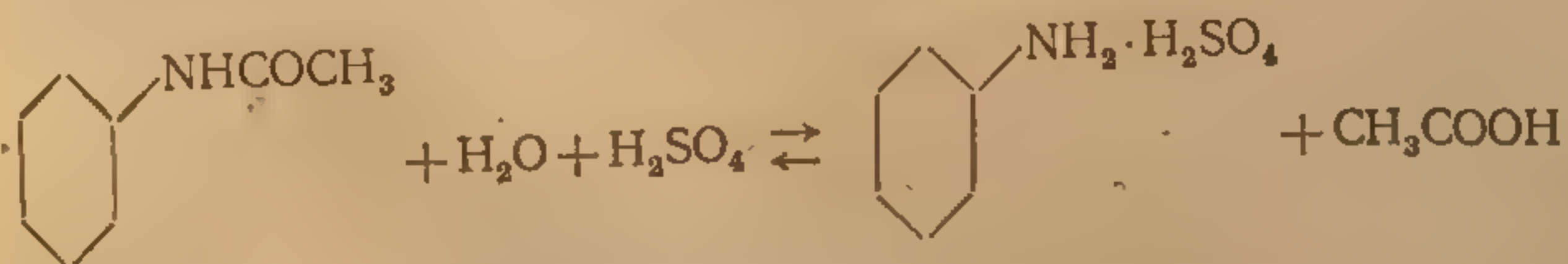
Для омыления амидов указанного строения их необходимо нагревать до кипения с разбавленной серной кислотой. Кислотный гидролиз обычно производят серной кислотой, как нелетучей.

Однако при нагревании со щелочью ацилированных сульфокислотами диацильных производных гетероциклических аминов, образовавшихся в результате amino-иминной таутомерии, остаток сульфокислоты при азоте гетероцикла довольно легко гидролизуется. При этом таутомерное превращение протекает в обратном направлении, причем образуется металлическая соль моноациламина:



Ввиду важного значения реакции гидролиза ациланилинов в технологии химико-фармацевтических препаратов приводим полностью уравнения омыления ацетанилида и метилфенилуретилана.

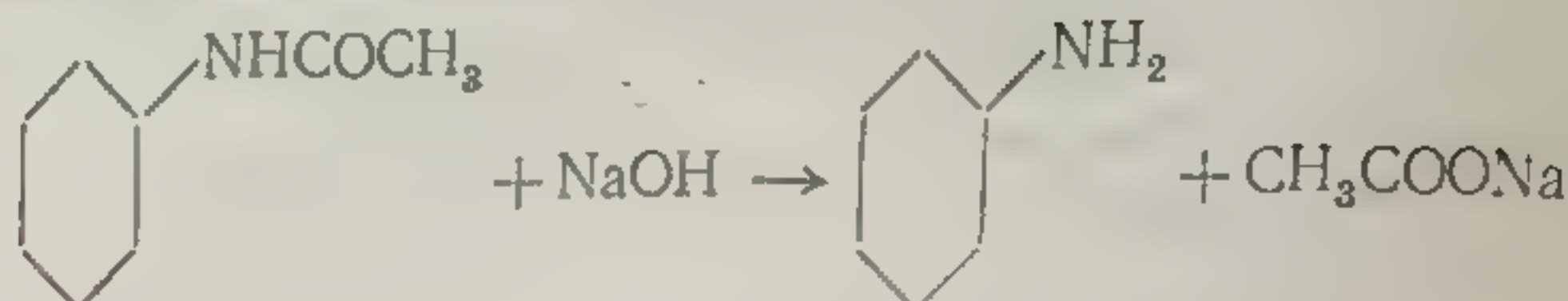
Кислотный гидролиз ацетанилида:



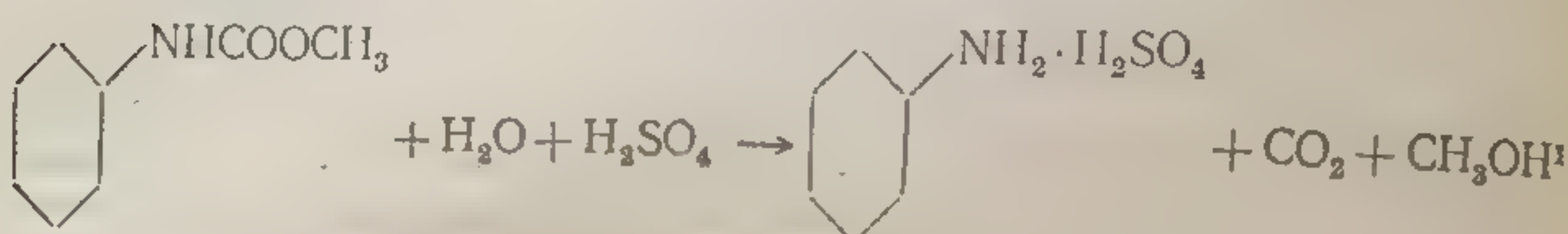
<sup>1</sup> Сухой метилфенилуретилан—кристаллический порошок розовато-фиолетового оттенка, растворимый в спирте и эфире. Температура плавления 45,5°.



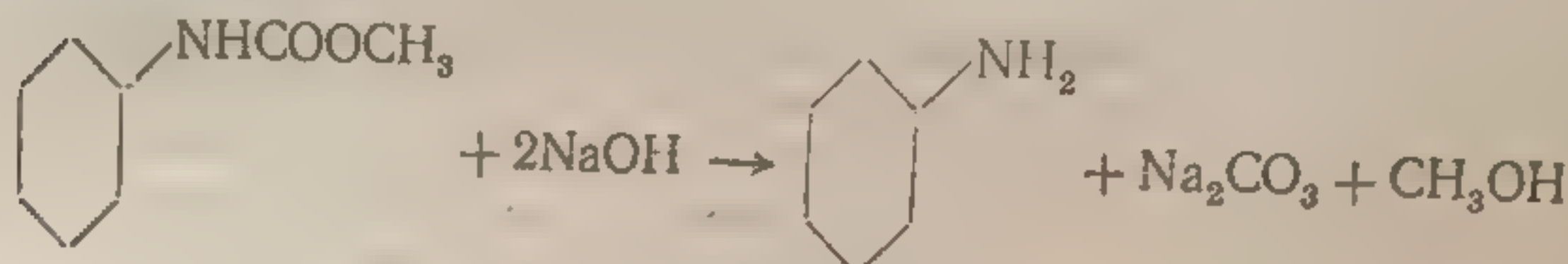
Щелочной гидролиз ацетанилида:



Кислотный гидролиз метилфенилуретила:



Щелочной гидролиз метилфенилуретила:



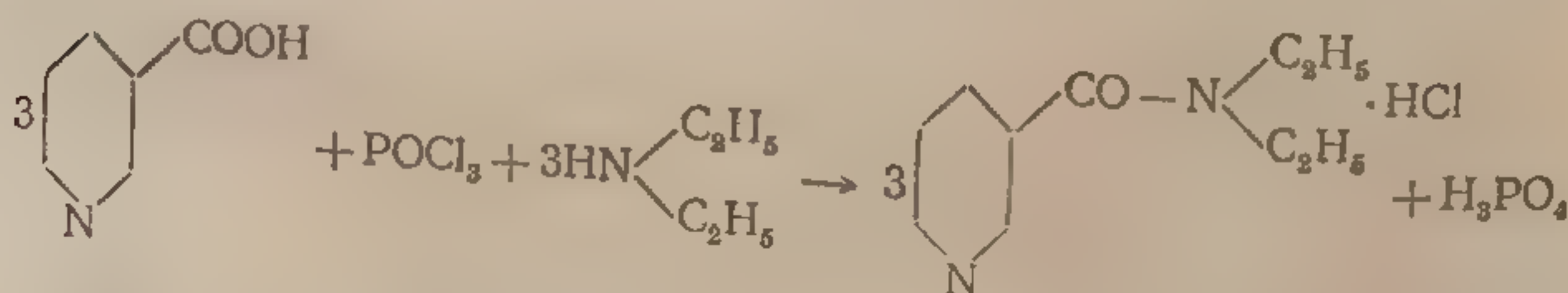
Выделяющиеся при ацилировании анилина кислотами или хлорангидридами вода или соответственно хлористый водород мешают правильному процессу ацилирования, вызывая либо обратимость его, либо связывание половины взятого в реакцию амина в виде соли.

Поэтому такое проведение процесса допустимо лишь в производстве полупродуктов при работе с недефицитными и дешевыми исходными веществами.

В случае же получения ацильных производных более ценных аминов, что имеет место при выработке лекарственных препаратов, свободные кислоты не применяются совсем, а берутся либо в смеси с хлорангидрирующими веществами ( $\text{PCl}_5$  или  $\text{POCl}_3$ ), либо в виде готовых хлорангидридов. При этом процесс проводят таким образом, чтобы избежать отрицательного действия хлористого водорода.

Примерами таких реакций ацилирования могут служить следующие.

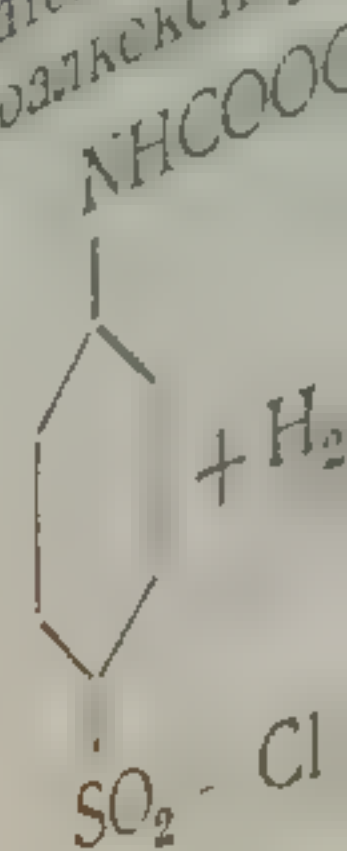
1) Проведение реакций в безводной среде. В этих условиях выделяющийся хлористый водород связывается самим образующимся ациламином:



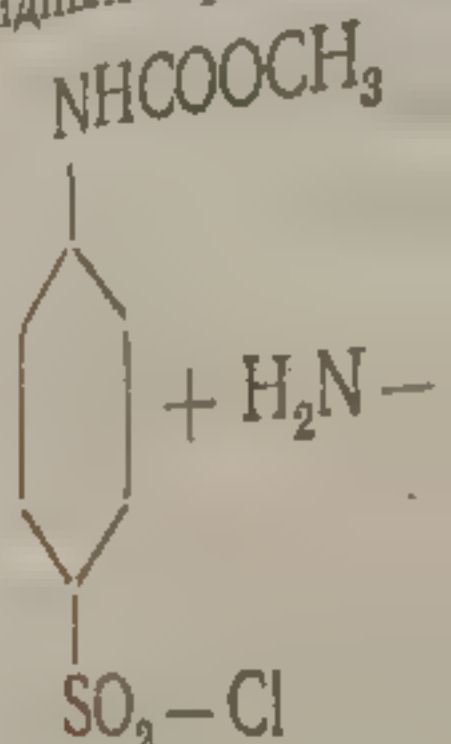
2) Проведение реакции в безводной среде, связывающей хлористый водород, например, в пиридине. Такой метод применяется при получении некоторых сульфаниламидов.

<sup>1</sup> Образующийся в результате омыления фенилуретила кислый эфир угольной кислоты непрочен и подобно угольной кислоте распадается на углекислый газ и спирт.

вх препаратов при аци-  
ридом карбоалкиссу-



3) Проведение  
Такой прием допустим,  
которые достаточно стой-  
ратуре. Этот способ при-  
анилидных препаратов



Здесь для уменьше-  
ствие гидролиза соды,  
соль, а соду загружают  
вания.

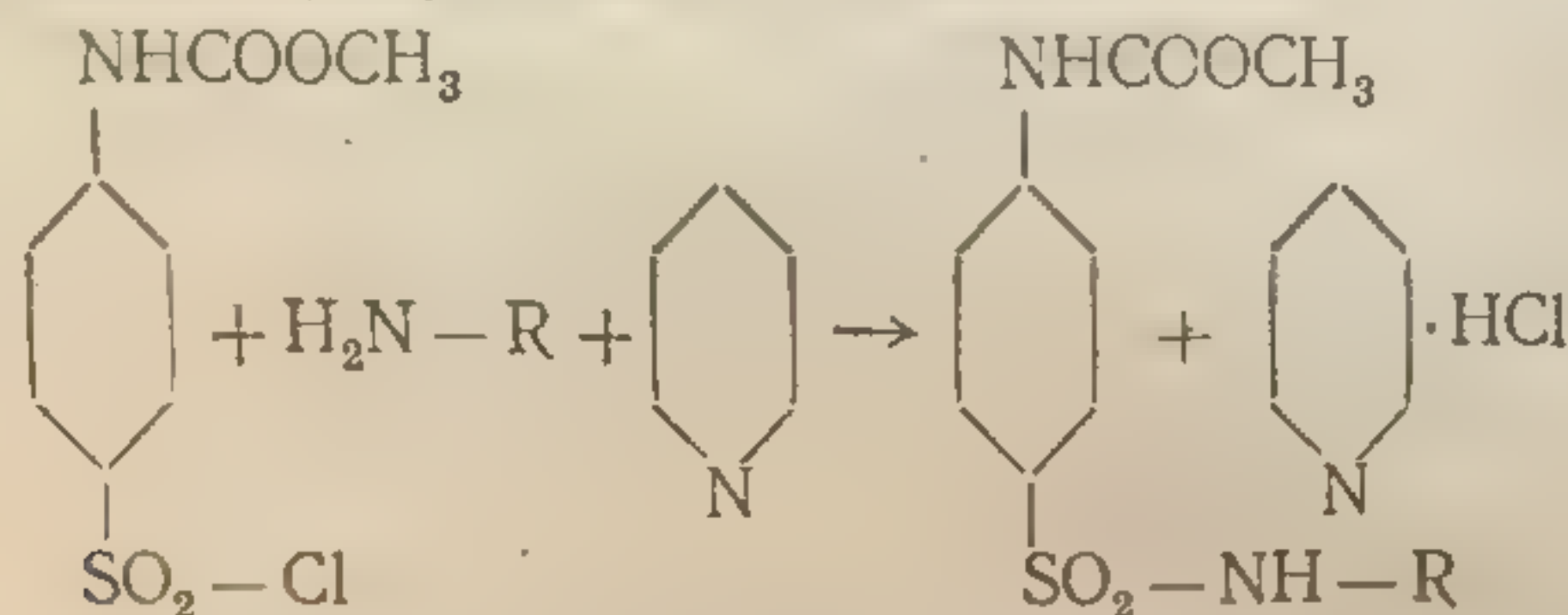
§ 7. Циклические у-  
лоты. Выше было указ-  
две молекулы амина.  
Кроме того, в техно-  
значение имеют реакци-  
две аминогруппы одной  
Поскольку ацилиро-  
ми, здесь образуется и

Если в качестве дву-  
новой кислоты (диалки-

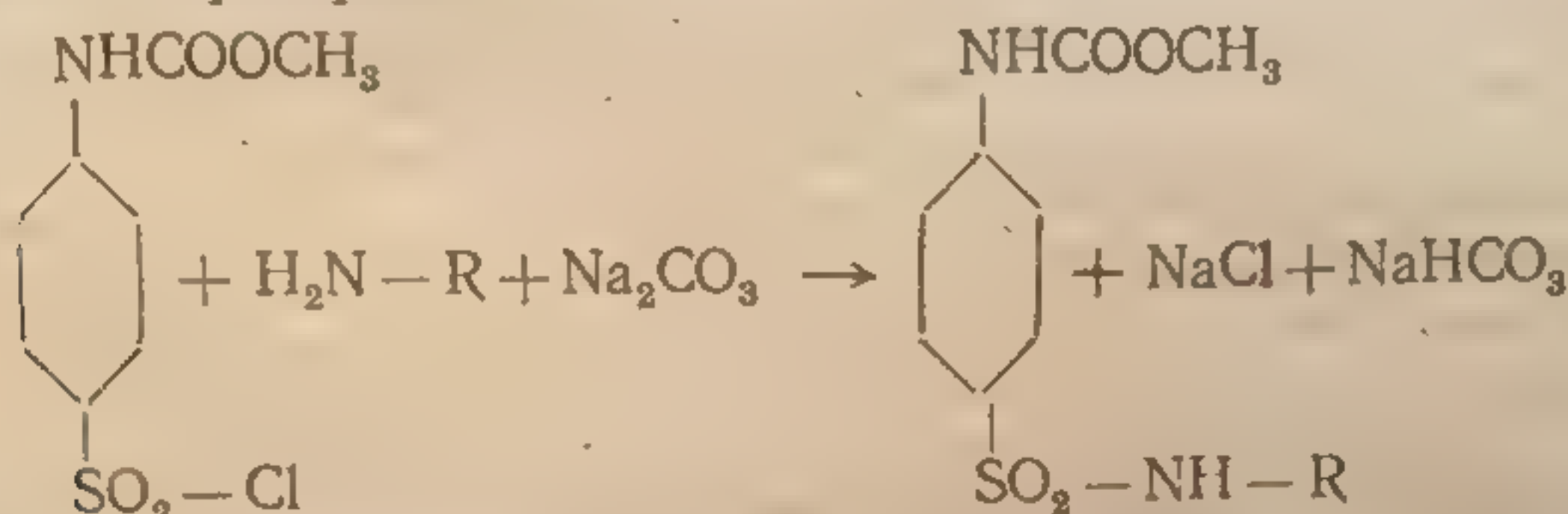
то получают весьма  
Так как амидогр-  
вый эфир—относитель-  
лишь в присутствии  
<sup>1</sup> Ацилирование пр-  
кислота для этого непри-



ных препаратов при ацилировании гетероциклического амина хлорангидридом карбоалкоксисульфаниловой кислоты:



3) Проведение реакции в воднощелочной среде. Такой прием допустим, конечно, лишь в отношении тех хлорангидридов, которые достаточно стойки и медленно гидролизуются при обычной температуре. Этот способ применяется также при производстве некоторых сульфаниламидных препаратов:

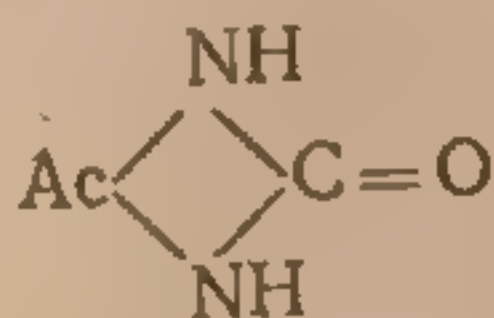


Здесь для уменьшения концентрации ионов  $\text{OH}^-$ , образующихся вследствие гидролиза соды, к реакционной массе добавляют еще поваренную соль, а соду загружают постепенно в продолжение всего процесса ацилирования.

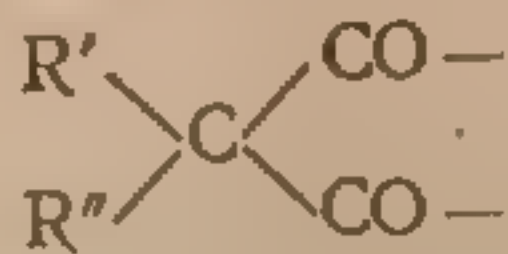
§ 7. Циклические уреиды. Получение производных барбитуровой кислоты. Выше было указано, что двухосновные ацилы способны связывать две молекулы амина.

Кроме того, в технологии химико-фармацевтических препаратов важное значение имеют реакции, при которых двухосновные ацилы связывают две аминогруппы одной и той же молекулы, в частности, мочевины.

Поскольку ацилированные производные мочевины называются уреидами, здесь образуется циклический диуреид:



Если в качестве двухосновного ацила взять остаток двузамещенной малоновой кислоты (диалкилмалонил):



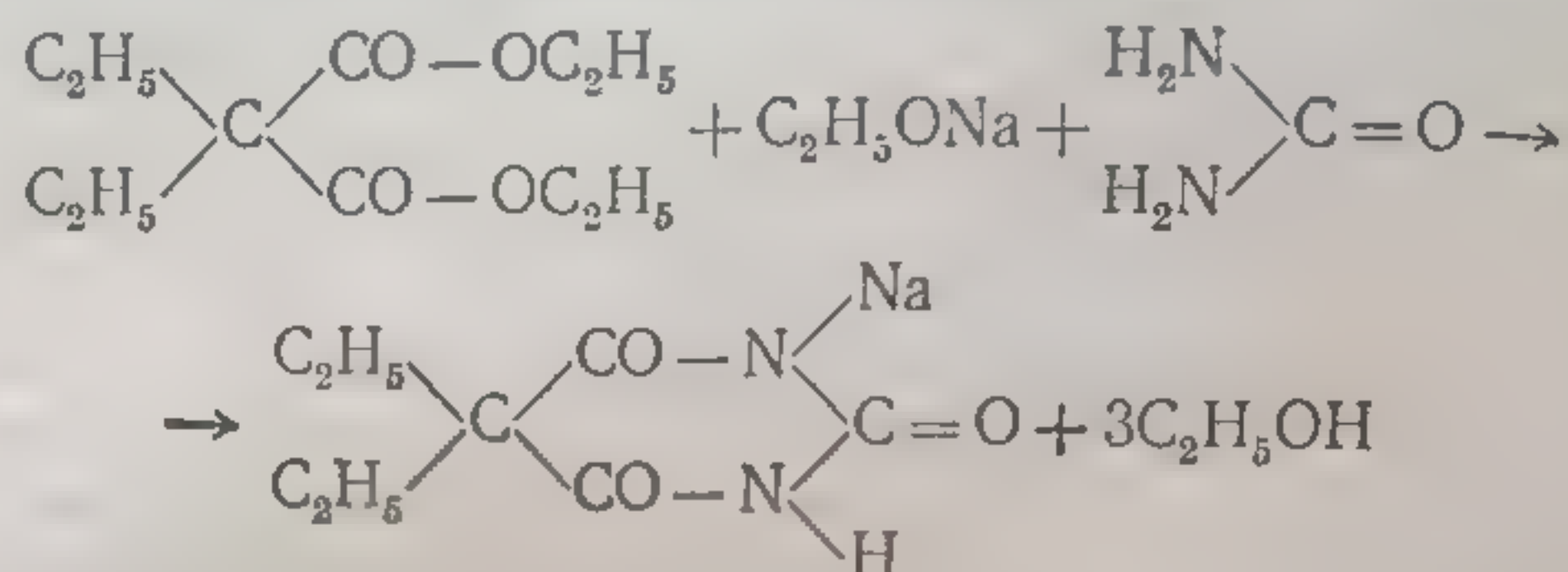
то получают весьма ценные снотворные препараты.

Так как амидогруппа ацилируется труднее аминогруппы, а малоновый эфир—относительно слабое ацилирующее средство<sup>1</sup>, эта реакция идет лишь в присутствии каталитически действующих алкоголятов щелочных

<sup>1</sup> Ацилирование производят диалкилмалоновым эфиром, так как сама малоновая кислота для этого непригодна вследствие своей непрочности.



металлов. Ввиду того что, с другой стороны, подвижные водородные атомы метиленовой группы малонового эфира способны в присутствии алкоголята замещаться металлом, реакцию ацилирования ведут не малоновым эфиром, но эфирами замещенной малоновой кислоты, например, эфиром диэтилмалоновой кислоты или других ее гомологов. Реакция с эфиром, например, диэтилмалоновой кислоты, выражается уравнением:

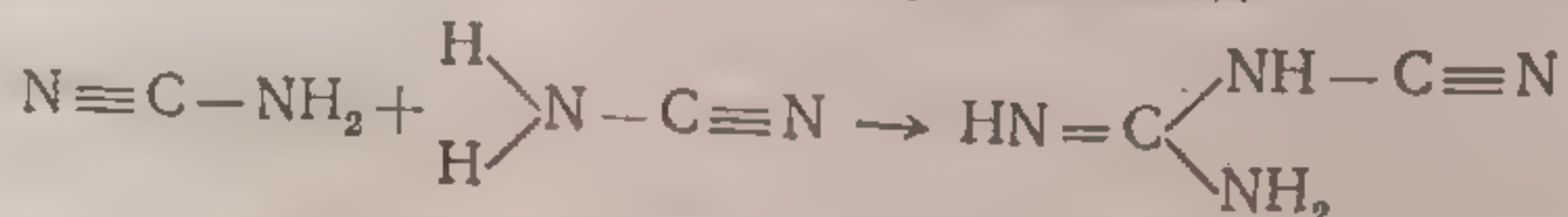


В полученной диэтилмалонилмочевине один из амидных атомов водорода способен замещаться металлом, вследствие чего она обладает свойствами одноосновной кислоты, почему и называется диэтилбарбитуровой кислотой, а вся группа получаемых этим методом снотворных препаратов носит название барбитуратов.

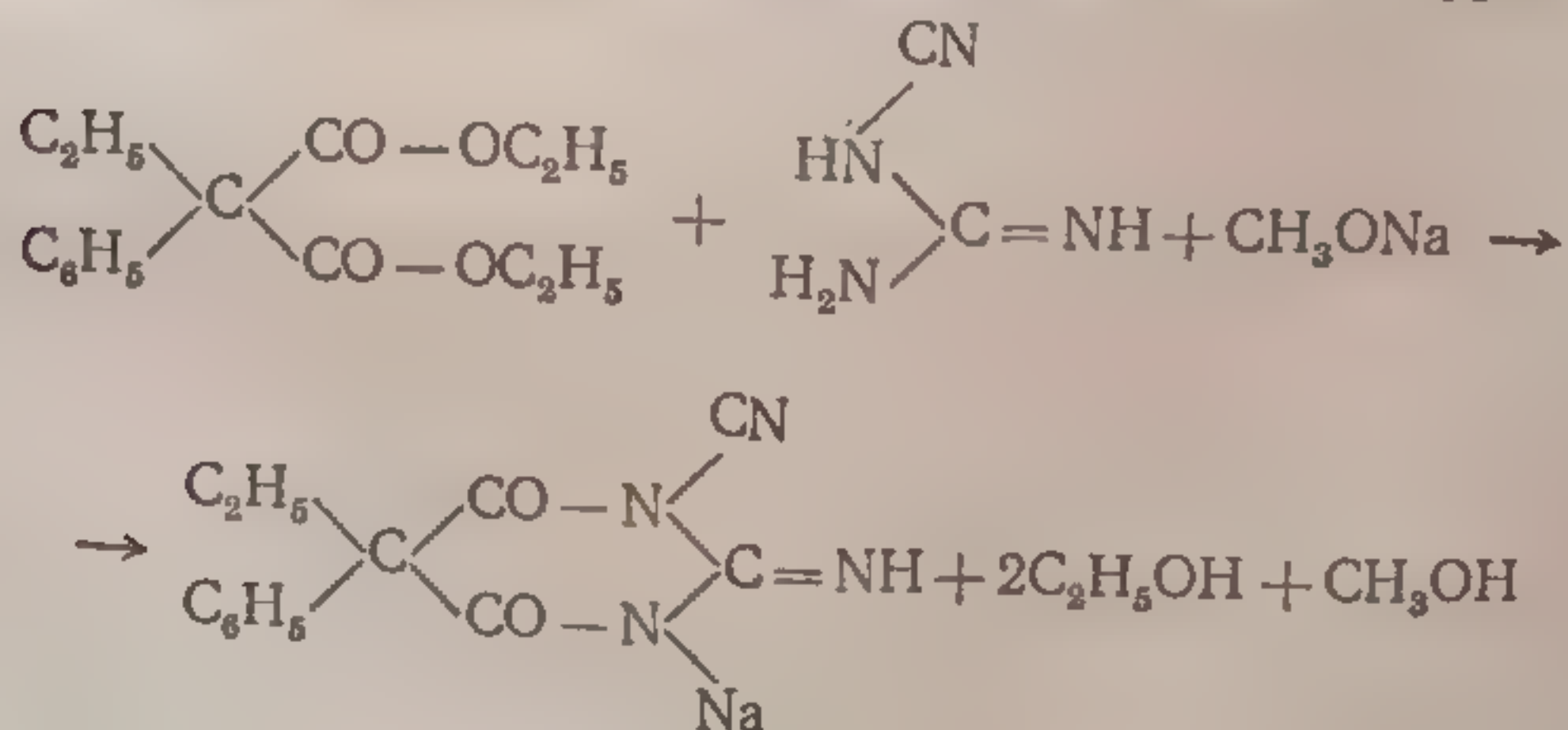
Алкоголят в рассматриваемом процессе действует каталитически, вызывая промежуточное замещение амидного атома водорода мочевины, но он реагирует в эквимолекулярном соотношении вследствие связывания металла в соль барбитуровой кислоты. Основное условие проведения реакции—абсолютная сухость аппаратуры и всех загружаемых реагентов, так как в присутствии воды образуется едкая щелочь, вызывающая омыление эфира:



Аналогичная реакция ацилирования замещенным малоновым эфиром в присутствии алкоголята применяется и к дициандиамиду (циангуанидину)—продукту полимеризации двух молекул цианамиды



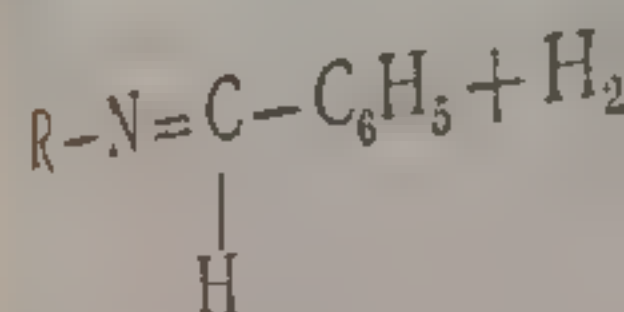
Реакция ацилирования дициандиамида протекает по уравнению:



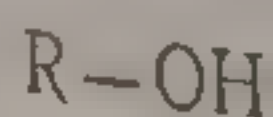
В этом примере в качестве ацилирующего средства взят этилфенилмалоновый эфир, так как получаемое карбамидное производное является

...продуктом протекания  
...препарата, называемого  
§ 8. Бензилиденом  
...первичной аммоно-  
...может быть де-  
...действием альдегидов  
...который с первичной  
...растворимое в воде (се-  
R-NH<sub>2</sub> + O =

Здесь защита первич-  
...атом азота.  
В кислой среде, всле-  
...идет нацело в обра-  
...который может быть отде-



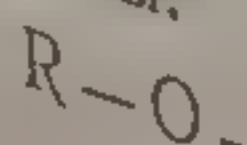
Таким образом, в бе-  
...лишь при реакциях, п-  
§ 9. Этерификация с  
...гидроксила представляет  
...образованию сложного э-  
Обычно спирты этери-  
по равновесной реакции



или (для бескислородных)



Эта реакция ускор-  
...достаточной концентра-  
...небольшого количества  
Обратное течение реа-  
...избытком воды и, кро-  
...существом щелочи, кото-  
...трализации кислоты:



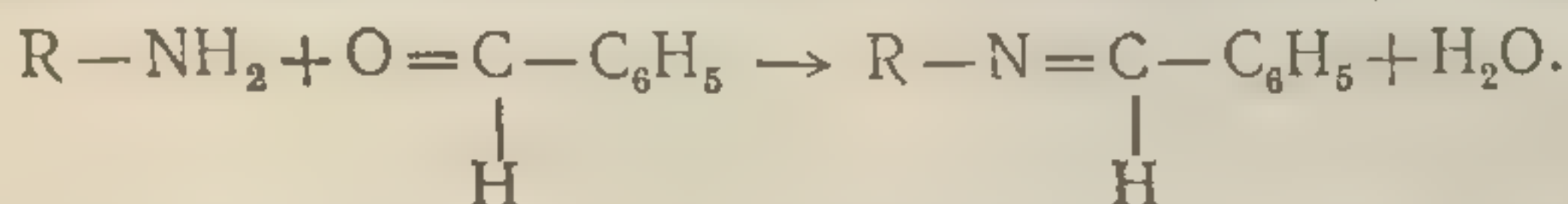
Как было установле-  
...для этерификации для  
...нут либо загрузкой бо-  
...или кислоты (в больш-  
...вещество), либо удале-  
...Скорость и предел  
...для первичной спирто-

1. Радикал C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C  
а группа -N=C- -азом



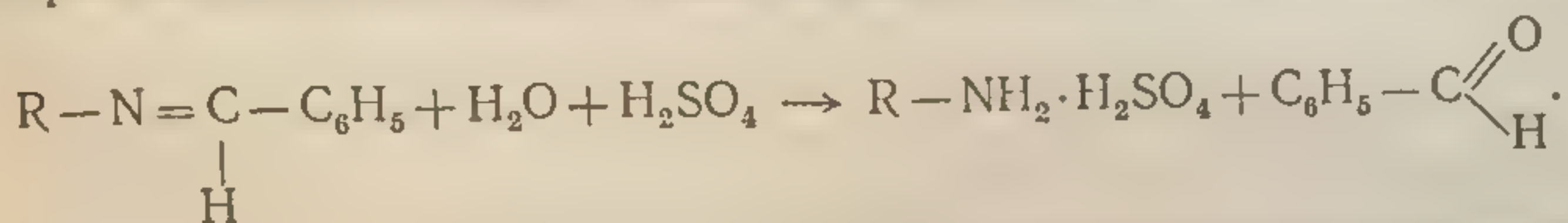
полупродуктом производства этилфенилбарбитуровой кислоты, лекарственного препарата, называемого люминалом.

§ 8. Бензилиденовая защита аминогруппы. Как уже было отмечено, защита первичной аминогруппы, помимо ацилирования кислотными производными, может быть достигнута образованием азометинового соединения под действием альдегидов. Обычно для этой цели применяется бензальдегид, который с первичной аминогруппой реагирует очень легко, образуя нерастворимое в воде бензилиденное (или азометиновое) соединение<sup>1</sup>:



Здесь защита первичной аминогруппы осуществляется образованием третичного атома азота.

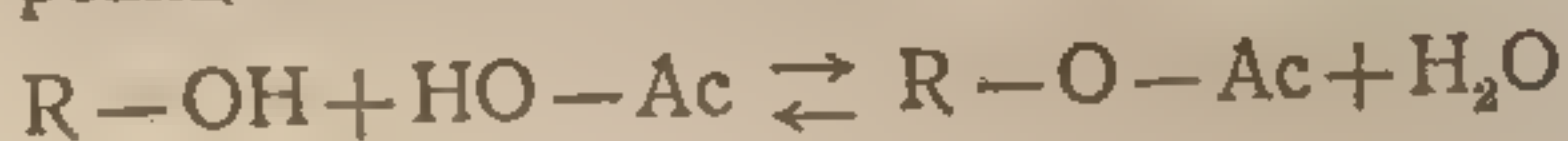
В кислой среде, вследствие образования растворимой соли амина, реакция идет нацело в обратном направлении с регенерацией бензальдегида, который может быть отделен в делительной воронке или отогнан с паром:



Таким образом, в бензилиденных соединениях аминогруппа защищена лишь при реакциях, проводимых в нейтральной или щелочной среде.

§ 9. Этерификация спиртового гидроксила. Ацилирование спиртового гидроксила представляет собой реакцию этерификации, приводящую к образованию сложного эфира.

Обычно спирты этерифицируются свободными органическими кислотами по равновесной реакции:

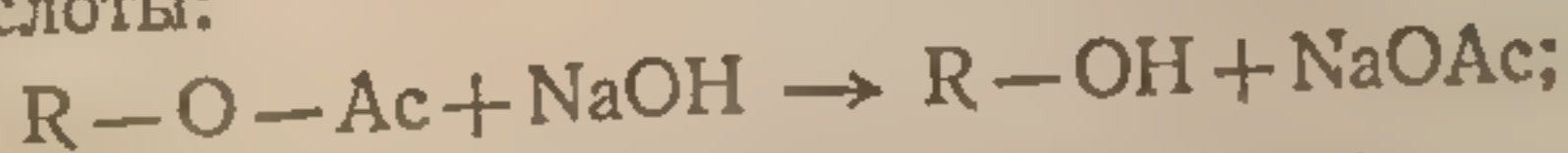


или (для бескислородных кислот):



Эта реакция ускоряется с повышением температуры и при наличии достаточной концентрации водородных ионов, т. е. в присутствии небольшого количества сильной кислоты, обычно нелетучей серной.

Обратное течение реакции, т. е. омыление сложного эфира, стимулируется избытком воды и, кроме того, влиянием гидроксильных ионов, т. е. присутствием щелочи, которая делает гидролиз необратимым вследствие нейтрализации кислоты:



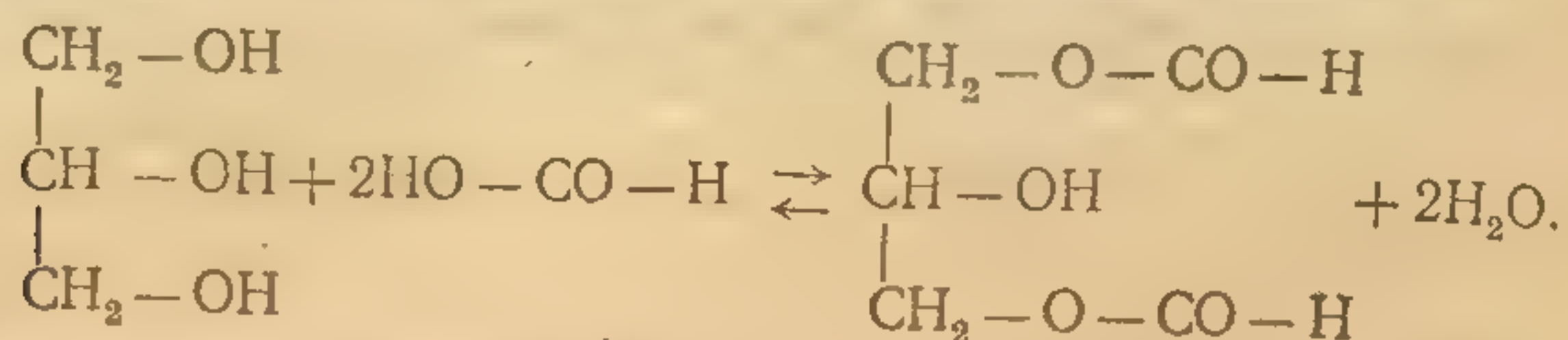
Как было установлено Н. А. Меншуткиным, сдвиг равновесия реакции этерификации для данной пары спирта и кислоты может быть достигнут либо загрузкой большого избытка одного из компонентов, т. е. спирта или кислоты (в большем количестве загружают, конечно, менее ценное вещество), либо удалением из реакционной массы получающейся воды.

Скорость и предел этерификации при прочих равных условиях больше для первичной спиртовой группы и убывают через вторичную к третичной.

<sup>1</sup> Радикал  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{}$  носит название бензилидена (см. Галогенирование, § 6), а группа  $-\text{N}=\text{C}=\text{}$  —азометиновой группы.



Так, например, при этерификации глицерина муравьиной кислотой, если применяется даже большой избыток последней и вода удаляется отгонкой, практически образуется лишь диформиат глицерина:



Сложные эфиры органических кислот, служащие сырьем для химико-фармацевтической промышленности (например, этилацетат), вырабатываются на предприятиях химической промышленности в крупных масштабах, так как имеют большое и разнообразное применение.

Для борьбы с обратимостью реакции этерификации в этих производствах либо добавляют большое количество концентрированной серной кислоты, связывающей реакционную воду, либо пользуются более совершенным азеотропным методом (см. Сульфирование, § 7), проводя процесс в присутствии несмешивающегося органического растворителя (бензола или толуола), который, отгоняясь из реакционной массы, увлекает с собой образующуюся воду. Для ускорения реакции здесь добавляют небольшое количество серной кислоты, повышающей концентрацию водородных ионов в среде слабодиссоциированной органической кислоты.

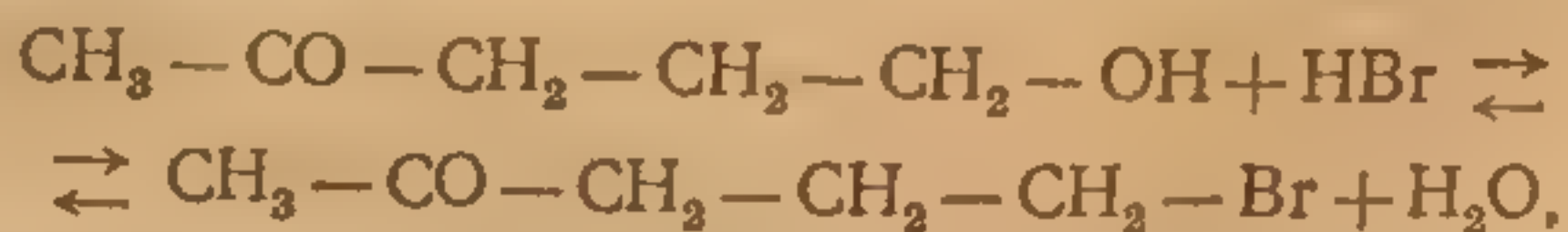
Для увеличения выхода продукта в процессах этерификации, проводимых в относительно небольших масштабах и на заводах химико-фармацевтической промышленности, пользуются различными методами.

Например, для получения этилового эфира пара-нитробензойной кислоты берут большой избыток этилового спирта и значительное количество концентрированной серной кислоты. При этерификации глицерина легколетучей муравьиной кислотой воду удаляют, отгоняя слабую муравьиную кислоту в вакууме. При получении этилового эфира щавелевой кислоты берут, наоборот, избыток этилового спирта и отгоняют воду из реакционной массы в виде слабого спирта.

Особым методом сдвига предела равновесия реакции этерификации является проведение ее в среде не смешивающегося с водой органического растворителя, что применяется в производстве ацетопропилбромиды, т. е. сложного эфира ацетопропилового спирта и бромистоводородной кислоты.

В эмалированный реактор загружают водный раствор бромистого натрия, бензол и серную кислоту. Затем при нагревании до 70—75° и размешивании прибавляют ацетопропиловый спирт.

Происходит реакция:



которая практически заканчивается при указанной температуре за 1 час. Это объясняется тем, что реакционной средой служит бензол, в котором растворимы все компоненты за исключением воды, выводимой таким образом из сферы реакции по мере своего образования.

После отстаивания реакционная масса делится на два слоя: верхний, состоящий из бензольного раствора ацетопропилбромиды (кислого от примеси HBr), и нижний кислый водный раствор, содержащий небольшое количество бромиды, который затем улавливают дополнительной экстракцией бензолом.

§ 13. Производство  
эфир сырьем  
выделения  
Схема  
Сырьем для  
искусственной



Рис.  
1—чаша для растворен  
ный холодильник, 4—м  
цианата, 7—выпарная  
ник для олеума; 12—э  
ник для раствора сод  
тельная воронка; 19—

очередь получает  
§ 1 и § 3):

$\text{CH}_3 - \text{CO}$

Для получения  
вают воду и раст  
но, ввиду сильн  
реакции на фе  
Полученный  
дают в стальн  
загружен циани  
в течение 4 ча  
По оконча  
ной кислотой д  
этом происходи  
Для удален  
твор в течение  
дувки определя  
чаться осадок А  
дит, так как об



§ 10. Производство малонового эфира. В отличие от общего метода получения сложных эфиров взаимодействием спиртов с кислотами, малоновый эфир синтезируется в технике непосредственно из исходных продуктов без выделения свободной кислоты.

Схема производства малонового эфира изображена на рис. 37.

Сырьем для получения малонового эфира служит натриевая соль циануксусной кислоты (так называемый цианацетат натрия), которая в свою

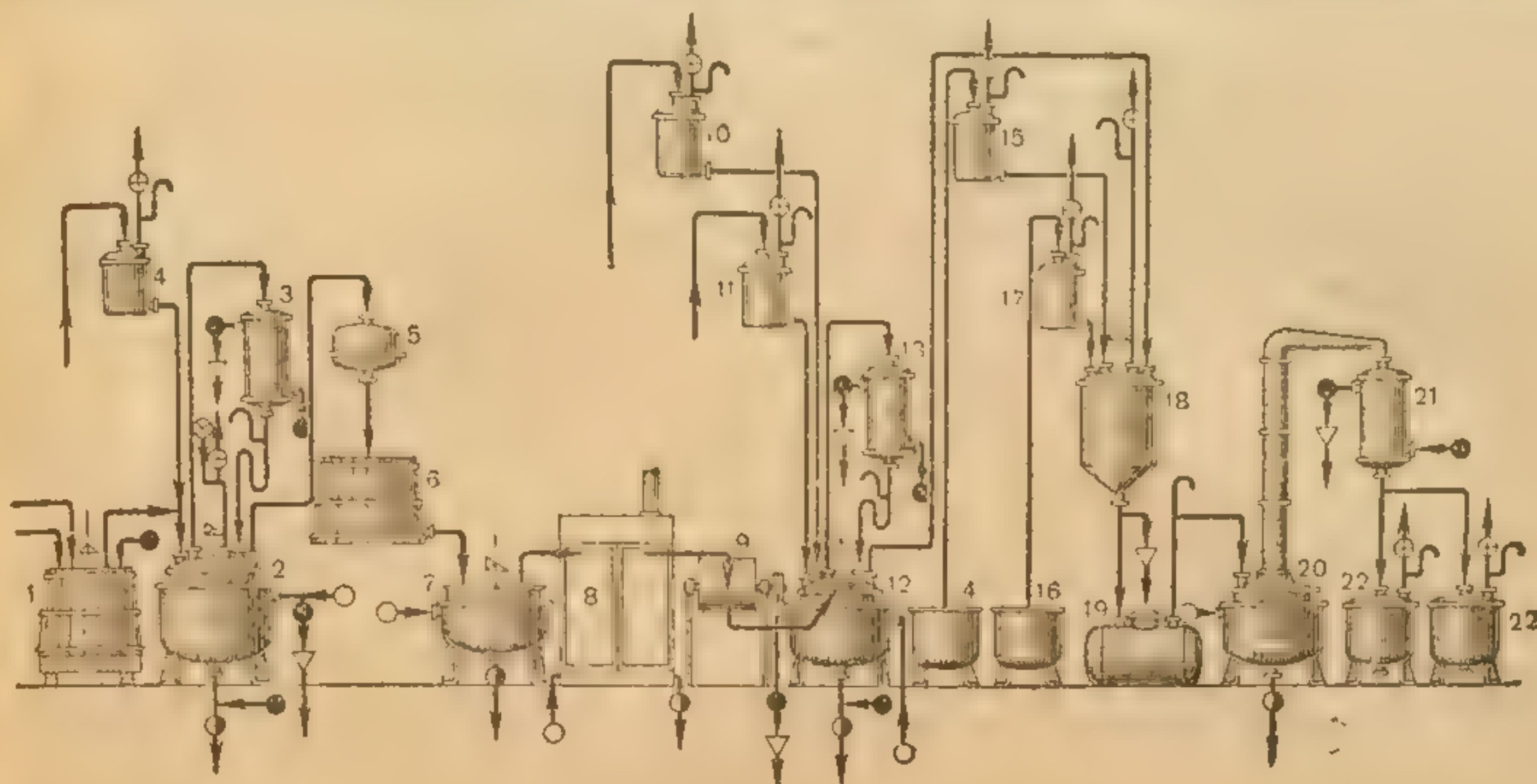
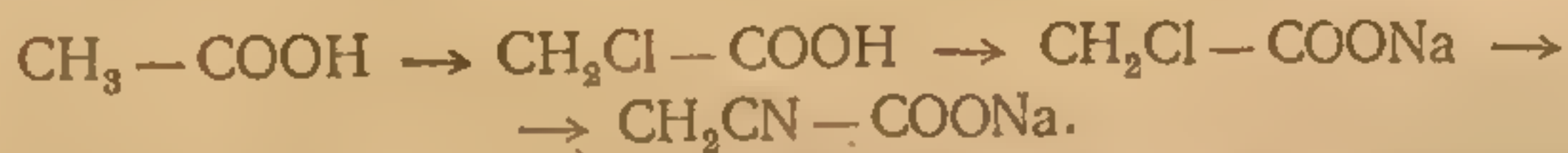


Рис. 37. Схема производства малонового эфира.

1—чан для растворения и нейтрализации монохлоруксусной кислоты; 2—цианатор; 3—обратный холодильник; 4—мерник для соляной кислоты; 5—друк-фильтр; 6—приемник для раствора цианата; 7—выпарная чаша; 8—сушилка; 9—шаровая мельница; 10—мерник для спирта; 11—мерник для олеума; 12—эфиризатор; 13—обратный холодильник; 14—растворитель для соды; 15—мерник для раствора соды; 16—растворитель для соли; 17—мерник для раствора соли; 18—делительная воронка; 19—приемник для сырого малонового эфира; 20—вакуум-выпарной аппарат; 21—конденсатор; 22—вакуум-приемники.

очередь получается через монохлоруксусную кислоту (см. Галогенирование, § 1 и § 3):



Для получения цианацетата натрия в деревянный чан с мешалкой заливают воду и растворяют в ней монохлоруксусную кислоту. Затем осторожно, ввиду сильного вспенивания, нейтрализуют раствор содой до слабой реакции на фенолфталеин.

Полученный раствор натриевой соли монохлоруксусной кислоты передают в стальной аппарат для цианирования, куда предварительно был загружен цианистый натрий, после чего производят нагревание до 90—95° в течение 4 часов.

По окончании цианирования раствор охлаждают и нейтрализуют соляной кислотой до слабо розовой окраски фенолфталеиновой бумажки. При этом происходит разложение избыточного цианистого натрия.

Для удаления образовавшейся цианистоводородной кислоты через раствор в течение нескольких часов продувают сжатый воздух. Конец продувки определяют при помощи раствора  $\text{AgNO}_3$ , с которым должен получаться осадок  $\text{AgCl}$ , если же  $\text{HCN}$  присутствует, то помутнения не происходит, так как образуется растворимая комплексная соль  $\text{AgCl} \cdot \text{HCN}$ .

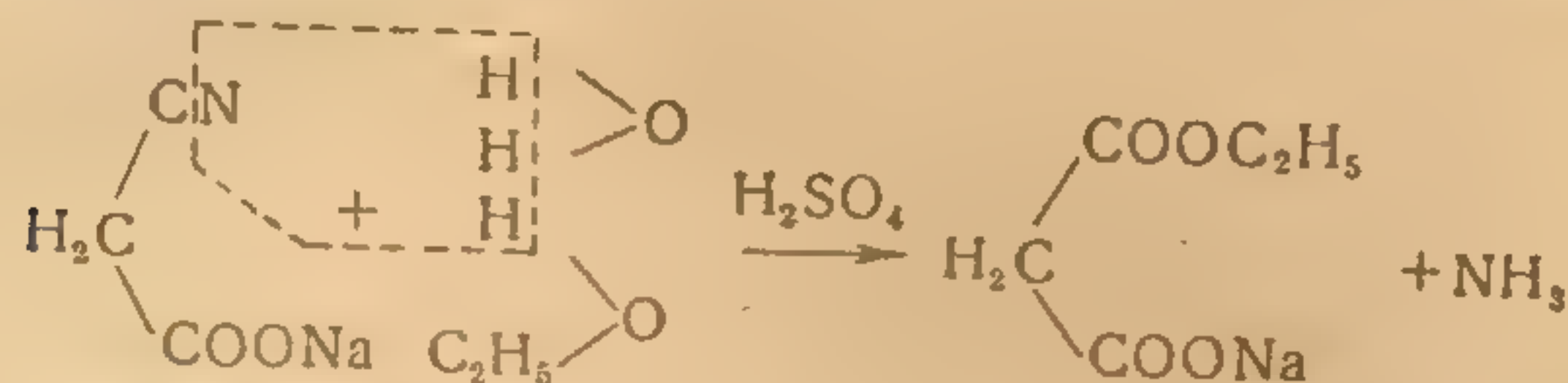


После удаления цианистоводородной кислоты раствор фильтруют пере-  
давливанием через друк-фильтр и упаривают досуха в выпарной чаше. По-  
лученную сухую соль измельчают и засыпают в плотно закрывающуюся  
тару, так как она очень гигроскопична.

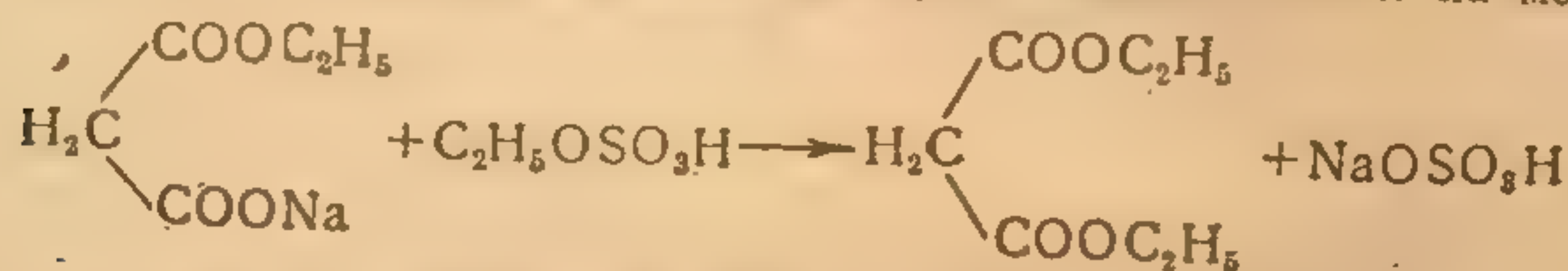
Для следующей стадии получения малонового эфира сухой цианацетат  
прибавляют к этиловому эфиру серной кислоты, предварительно получен-  
ному взаимодействием 96° спирта с 20% олеумом. Реакция получения эфира  
 $C_2H_5OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons C_2H_5OSO_3H + H_2O$  идет довольно полно благодаря  
наличию в реакционной массе серного ангидрида.

При взаимодействии натриевой соли циануксусной кислоты с пригото-  
вленным эфиром, при условии получения последнего с избытком спирта, про-  
исходят следующие реакции.

1. Омыление циангруппы при участии молекулы спирта и молекулы  
воды, в присутствии серной кислоты приводящее к непосредственному обра-  
зованию сложного эфира:



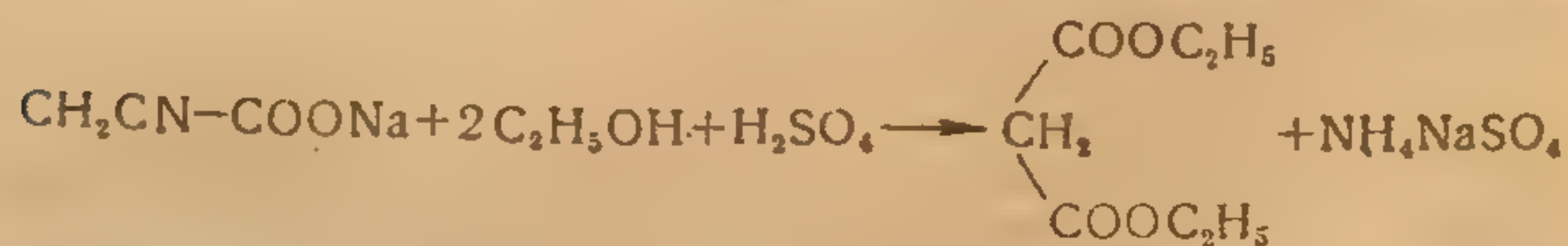
2. Переэтерификация, при которой эфир серной кислоты отдает эфир-  
ную группу неполному малоновому эфиру, обменивая алкил на металл:



Одновременно протекает побочная реакция связывания молекулы амми-  
ака в аммонийную соль:



Таким образом, суммарную реакцию образования малонового эфира  
из натриевой соли циануксусной кислоты можно выразить уравнением:



Этот процесс проводят в сухом оловянном аппарате, в который  
сначала загружают спирт, а затем постепенно при интенсивном перемеши-  
вании и охлаждении добавляют олеум. Температура реакционной массы  
не должна при этом превышать 40°. Затем в аппарат загружают сухой циан-  
ацетат натрия и нагревают реакционную массу до 80° в течение четырех часов  
при перемешивании, после чего массу нейтрализуют раствором соды и раз-  
бавляют насыщенным раствором поваренной соли (удельный вес 1,20). Ма-  
лоновый эфир всплывает (удельный вес 1,15) в виде несмешивающегося с во-  
дой слоя. Нижний водный слой выпускают в трап, а технический малоновый  
эфир очищают перегонкой в вакууме при остаточном давлении 20—30 мм



ртутного столба и температуре 112—115° (температура кипения малонового эфира при атмосферном давлении 199°).

На отдельных этапах стадии получения натриевой соли циануксусной кислоты (цианацетата натрия) необходимо тщательно соблюдать соответствующие правила техники безопасности.

1. Монохлоруксусная кислота, попадая на кожу, вызывает болезненные, плохо заживающие ожоги. Особенно сильно действует монохлоруксусная кислота на слизистые оболочки. Работу с монохлоруксусной кислотой следует вести в резиновом фартуке, очках и резиновых перчатках.

2. Цианистый натрий—один из сильнейших ядов. Работа с ним производится в специальном халате, противогазе и перчатках.

Все работы с цианистым натрием необходимо выполнять в вытяжном шкафу с хорошо действующей вентиляцией.

Порожние банки из-под цианистого натрия нужно обязательно промыть 1% раствором перекиси водорода. По окончании работы с цианистым натрием перчатки, вытяжной шкаф и пол помещения также обязательно следует промыть 1% раствором перекиси водорода. При действии перекиси водорода ядовитый NaCN переходит в безвредный  $\text{NH}_4\text{NaCO}_3$  по реакции:



3. Сухой цианацетат действует раздражающе на слизистые оболочки, поэтому при работе с ним необходимо защищать глаза очками и надевать респиратор.

§ 11. Типы реакций сложных эфиров. Взаимодействие сложных эфиров с группами, содержащими активный атом водорода (углеводородными радикалами, аминогруппой или гидроксилом), может протекать в двух направлениях, в зависимости от того, происходит ли замещение этого атома водорода ацильной группой или спиртовым радикалом эфира.

В первом случае сложный эфир реагирует в ацильной форме  $\text{Ac}-\text{OR}$ , действуя ацилирующе с выделением молекулы спирта.

Во втором случае сложный эфир реагирует в солеобразной форме  $\text{An}-\text{R}$ , действуя алкилирующе с выделением молекулы кислоты.

С углеводородным радикалом возможны оба типа реакций:

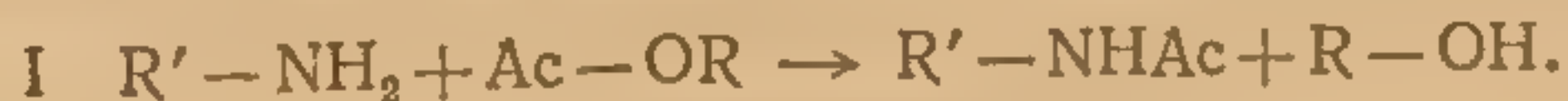


Конденсация (см. § 5)



Алкилирование (см. Алкилирование, § 7)

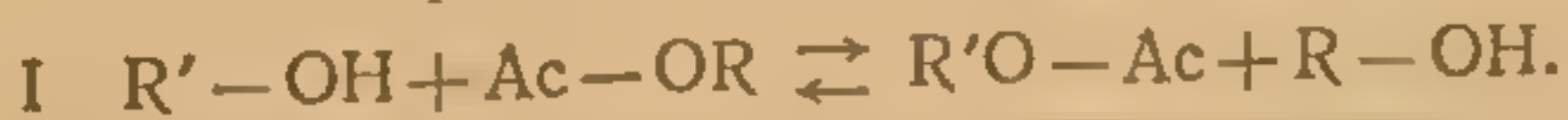
С аминами и оксисоединениями также возможны оба типа реакций:



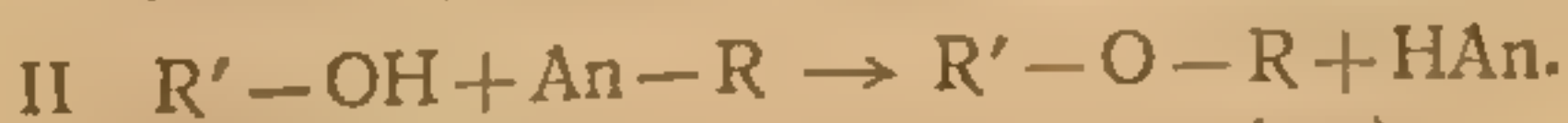
Ацилирование



Алкилирование (получение диалкиламина)

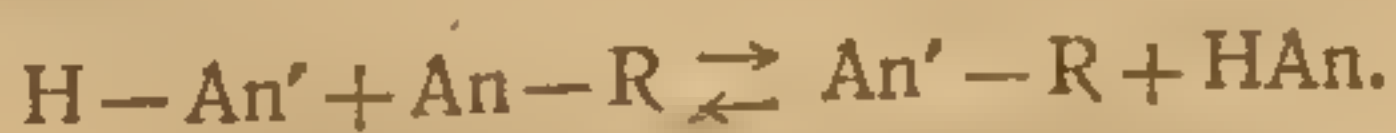


Алкоголиз, или обмен спиртовыми остатками



Алкилирование (получение простого эфира)

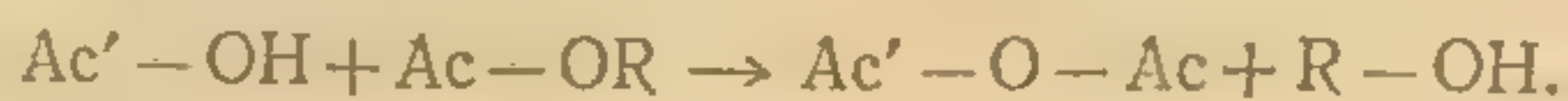
С кислотами возможен лишь второй тип реакций:



Перэтерификация, или обмен анионами



По первому типу кислота реагировала бы с образованием ангидрида и спирта, что невозможно<sup>1</sup>:



Наконец, с водой по обоим типам происходит гидролиз с образованием спирта и кислоты:



Тот или иной тип распада молекулы сложного эфира при реакциях с аминами или окисоединениями зависит в основном от силы кислоты, образовавшей сложный эфир: эфиры слабых (органических) кислот действуют ацилирующе, а эфиры сильных минеральных кислот (серной и галогеноводородных)—алкилирующе.

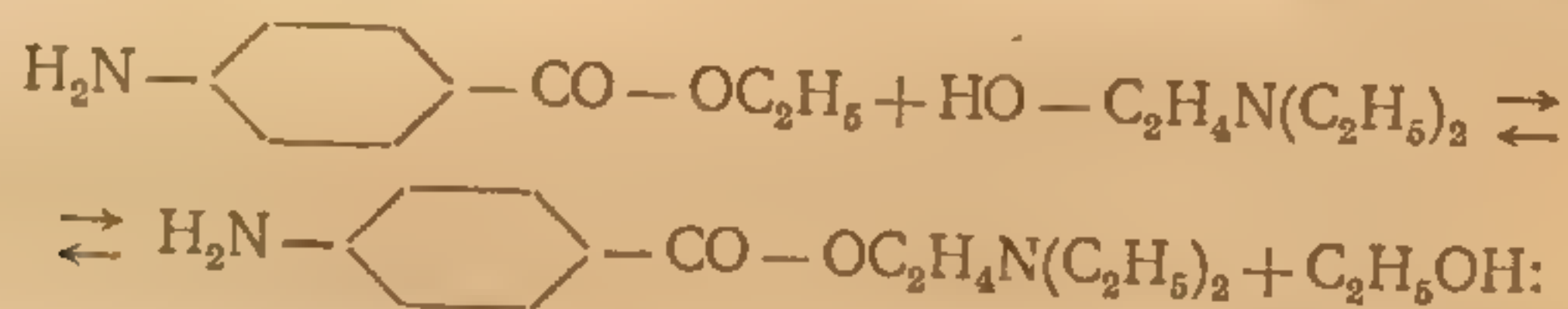
Вопросы алкилирования рассматриваются в следующей главе, здесь же следует еще ознакомиться с реакциями алкоголиза и переэтерификации, относящимися к процессам ацилирования.

При взаимодействии сложного эфира какой-либо кислоты со спиртом происходит обратимая реакция обмена спиртовыми остатками, или алкоголиз, аналогичная реакции гидролиза сложного эфира водой.

Эту реакцию можно заставить идти до конца вправо, если брать избыток вводимого спирта и непрерывно удалять из сферы реакции спирт, получающийся в результате алкоголиза.

Ускорению реакции способствует прибавление небольшого количества алкоголята, действующего каталитически, конечно, в условиях абсолютной сухости аппарата и реагирующих веществ.

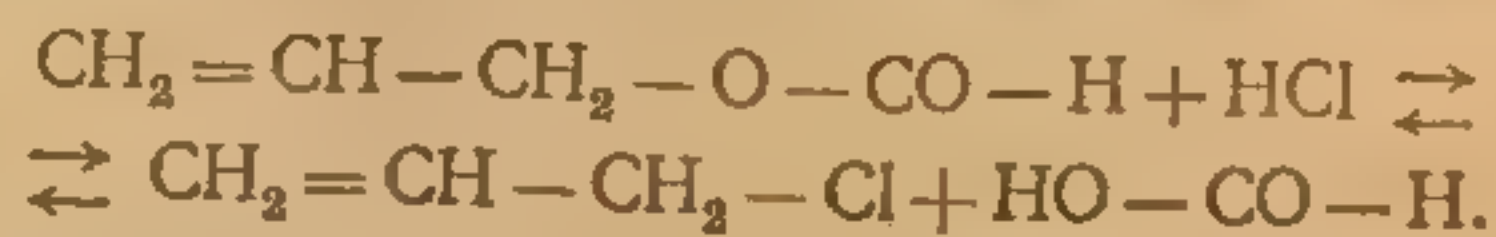
Реакция алкоголиза применяется в технологии химико-фармацевтических препаратов, например, в производстве новокаина, для обмена этильного радикала в эфире пара-аминобензойной кислоты на радикал диэтиламиноэтанола:



В этом случае удаление из сферы реакции образующегося этилового спирта отгонкой облегчается высокой температурой кипения диэтиламиноэтанола (температура кипения 162°).

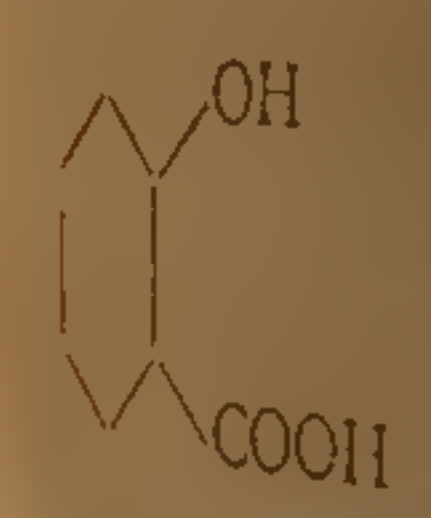
При взаимодействии сложного эфира слабой кислоты с какой-либо сильной кислотой происходит обмен анионами или переход спиртового радикала к более сильной кислоте с образованием ее эфира, так называемая реакция переэтерификации. Процесс вытеснения аниона слабой кислоты анионом более сильной и взятой в избытке идет в водной среде при обычной температуре с большим сдвигом вправо.

Промышленным примером процесса переэтерификации может служить получение хлористого аллила из аллилформната в производстве цепочки плазмоцида:

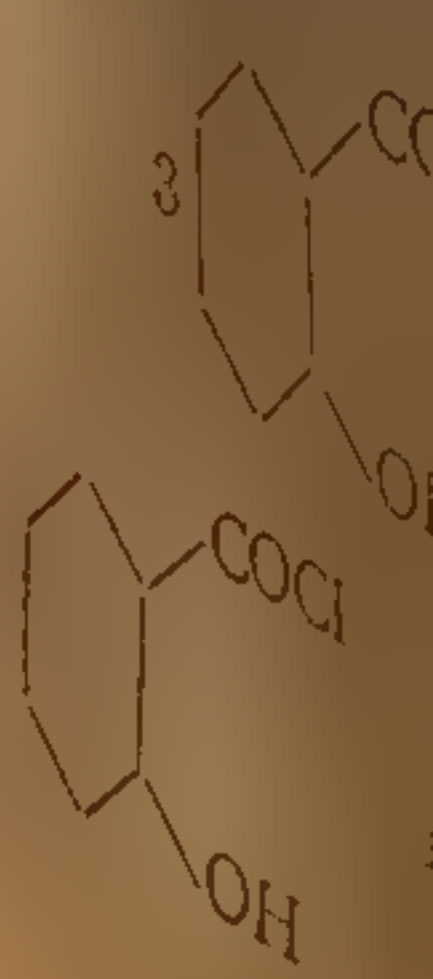


<sup>1</sup> Только при ацилировании кислотного гидроксидом кетеном происходит образование ангидрида (см. § 12).

Значит, что...  
кислоты...  
хлористого аллила...  
Одним из...  
кислоты...  
эфир...  
этилового эфира...  
§ 12. Этерификация...  
фенольного гидроксид...  
хлористого аллила...  
эфир...  
в способности реагир...  
В этом отношении...  
железа к кислотному...  
ном можно получить...  
ств хлорангидрида...  
гидроксид...  
лужающего средства...  
Аналогично этому...  
ных эфиров, но этериф...  
кислот и притом легче...  
этерифицировать фено...  
рующих веществ...  
В качестве приме...  
кислоты может служи...  
действием уксусного...  
нагревании:



Примером этериф...  
ств хлорангидриру...  
нилового эфира салици...  
вой кислотой в прису...  
фосфора (см. § 4 и 1...  
Предварительно з...  
хлорангидрида салици...  
ный гидроксид:





Здесь под действием соляной кислоты на сложный эфир муравьиной кислоты происходит вытеснение последней с образованием аллилового эфира хлористоводородной кислоты.

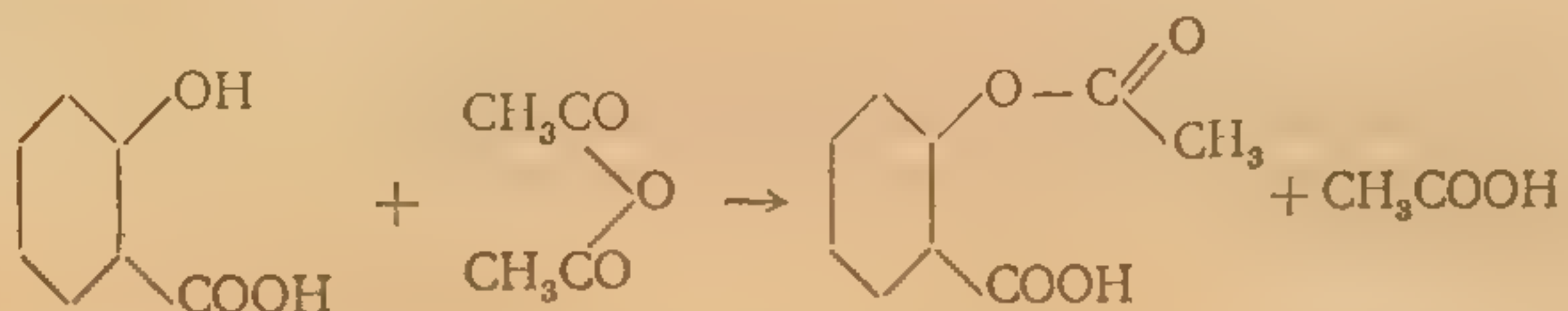
Однако возможна переэтерификация и под действием более слабой кислоты, если последняя взята в виде соли. В этом случае алкил сложного эфира сильной кислоты обменивается на металл (см. § 10, переэтерификация этилового эфира серной кислоты в этиловый эфир малоновой кислоты).

§ 12. Этерификация фенольного гидроксидла. Условия этерификации фенольного гидроксидла существенно отличаются от условий получения сложных эфиров спиртов вследствие его кислотного характера, проявляющегося в способности реагировать со щелочами, образуя феноляты.

В этом отношении фенольный гидроксил по своим свойствам приближается к кислотному гидроксиду, ацилированием которого только кетом можно получить ангидрид. Обычно же ангидриды получают при действии хлорангидрида кислоты на ее соль, т. е. для ацилирования кислотного гидроксидла необходимо заменить атом водорода металлом и в качестве ацилирующего средства брать хлорангидрид.

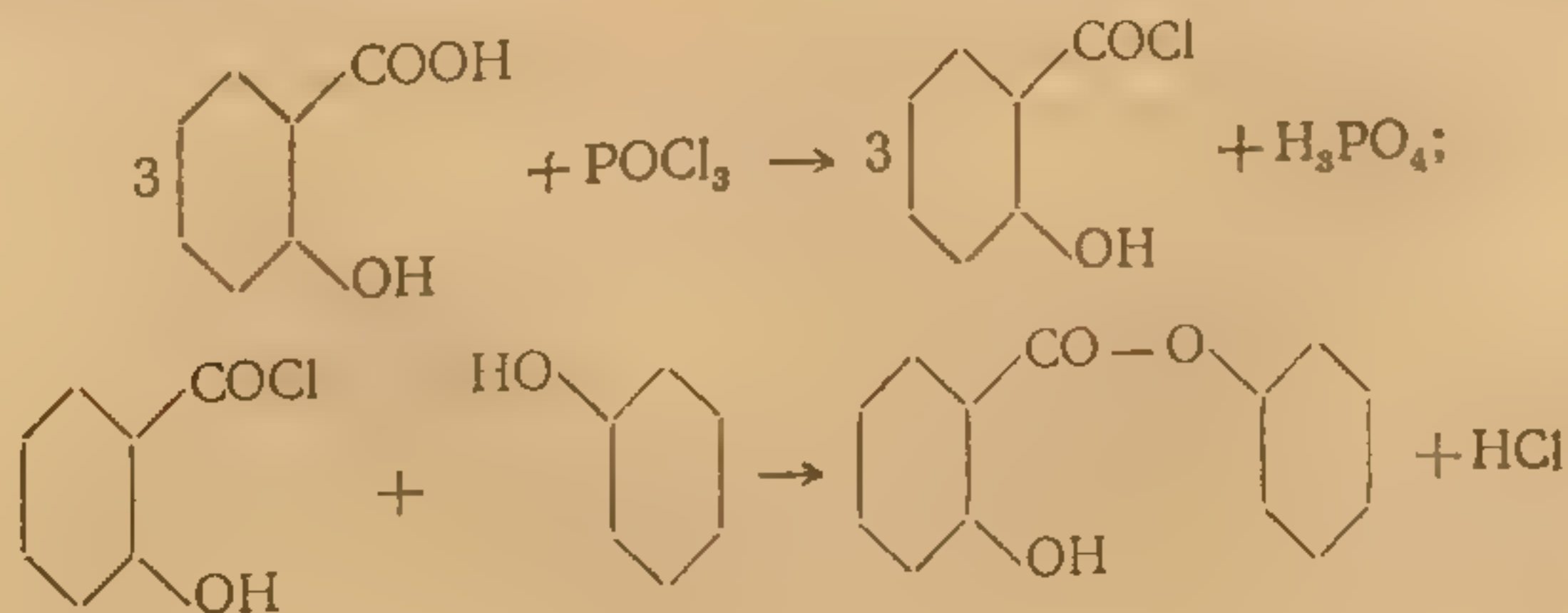
Аналогично этому фенолы со свободными кислотами не образуют сложных эфиров, но этерифицируются только ангидридами и хлорангидридами кислот и притом легче при действии их на феноляты. Кислоты же способны этерифицировать фенольный гидроксил лишь в присутствии хлорангидрирующих веществ.

В качестве примера этерификации фенольного гидроксидла ангидридом кислоты может служить получение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) действием уксусного ангидрида на салициловую кислоту при умеренном нагревании:



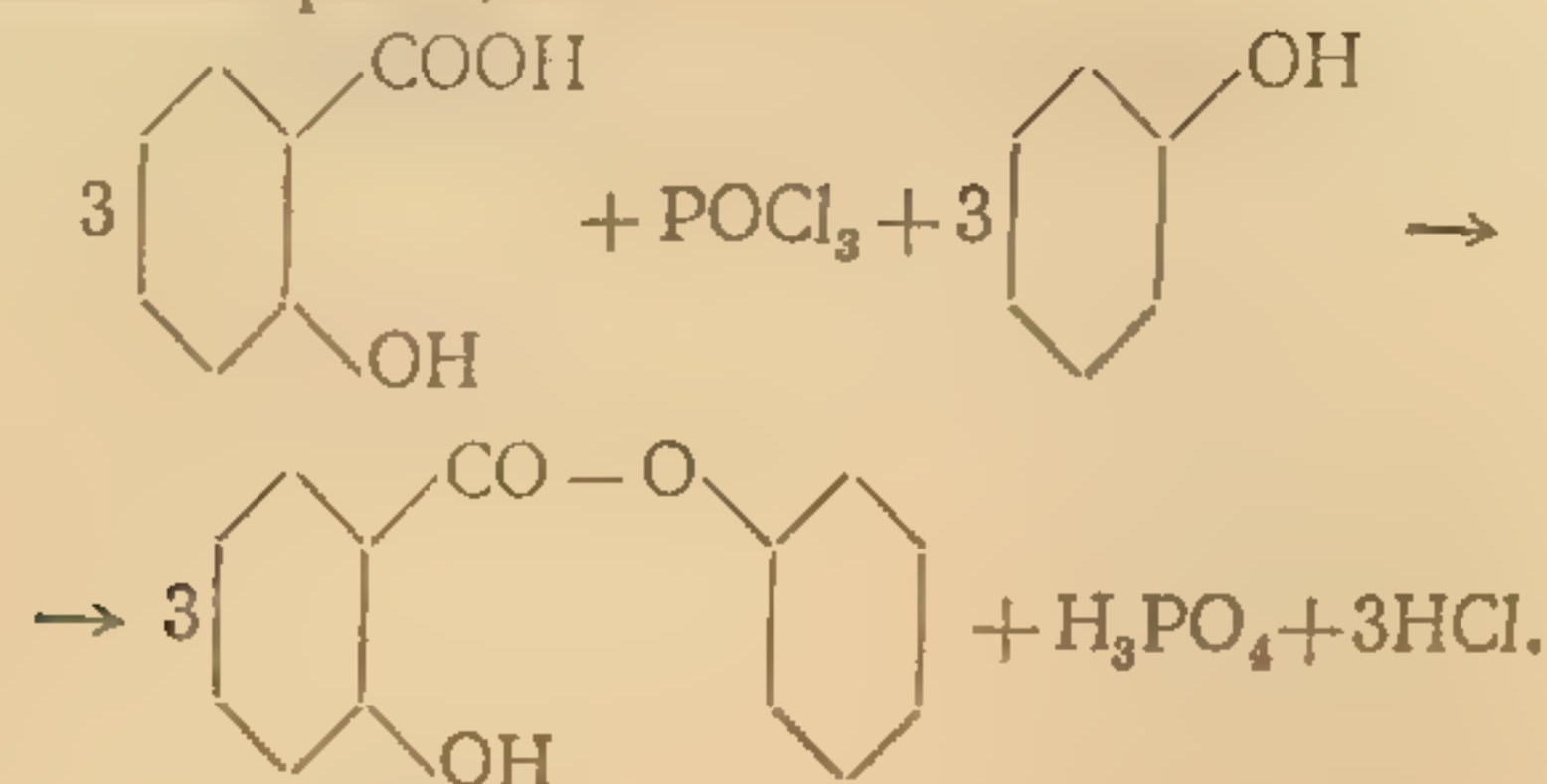
Примером этерификации фенольного гидроксидла кислотой в присутствии хлорангидрирующих веществ может служить процесс получения фенолового эфира салициловой кислоты (салола) действием на фенол салициловой кислотой в присутствии треххлористого фосфора или, лучше, хлорокиси фосфора (см. § 4 и Галогенирование, § 3).

Предварительно здесь протекает промежуточная реакция образования хлорангидрида салициловой кислоты, который затем этерифицирует фенольный гидроксил:



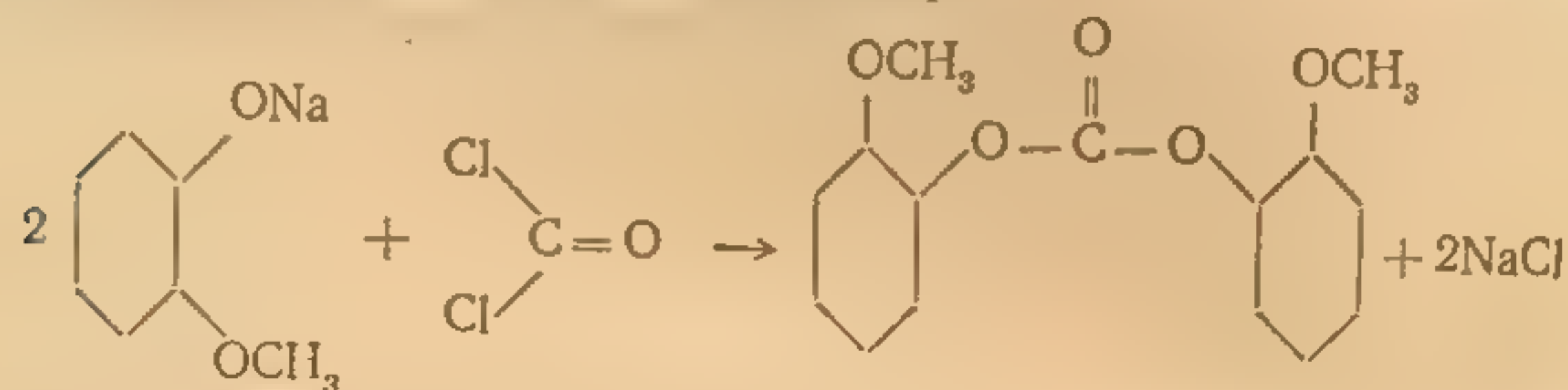


Общее уравнение реакции:



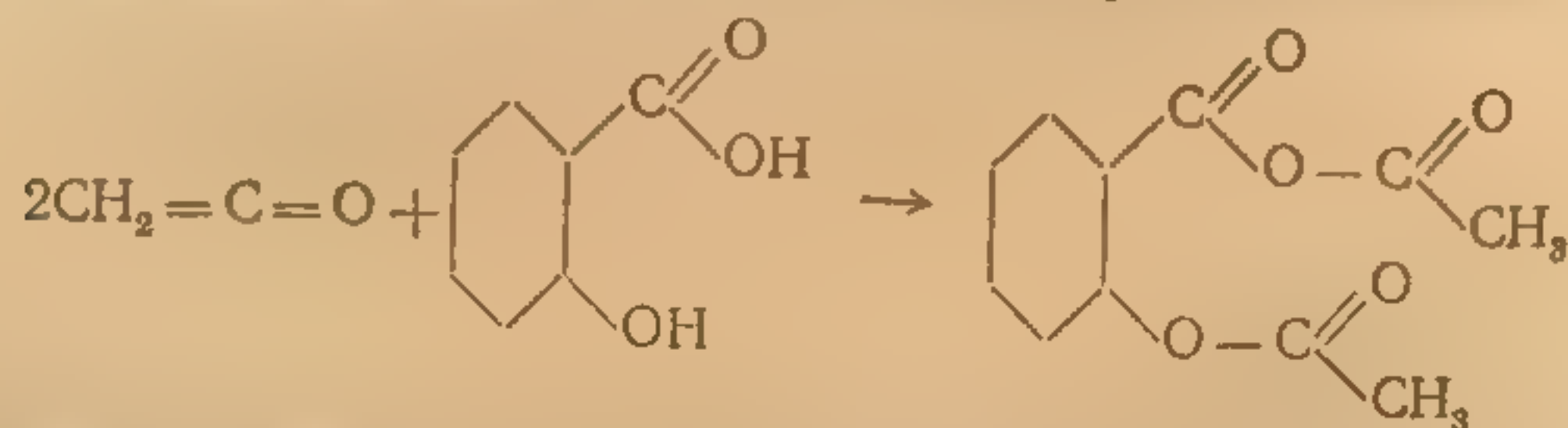
Этот процесс ведут в безводной среде, поэтому хлористый водород удаляется из сферы реакции в газообразном состоянии. Однако связывание хлористого водорода облегчает реакцию. Это может быть достигнуто предварительной заменой водородного атома гидроксила металлом.

Примером этерификации фенолятной группы хлорангидридом может служить реакция образования угольного эфира гваякола (дуотала) пропусанием фосгена в раствор гваяколята натрия:

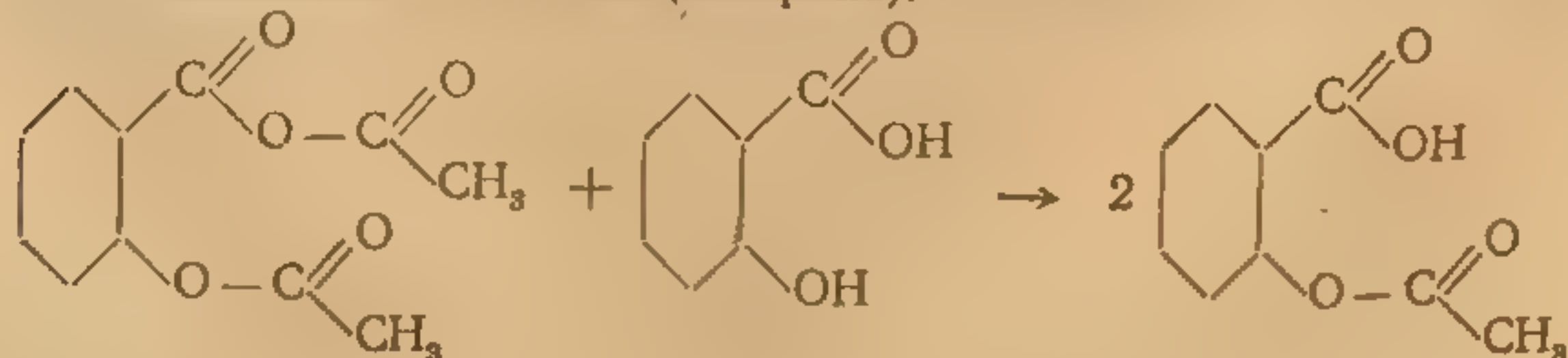


Эта реакция дополнительно стимулируется нерастворимостью дуотала в воде.

Поскольку кетен с одинаковой легкостью ацилирует как фенольный, так кислотный гидроксил, действие его на салициловую кислоту (в дихлорэтановом или уксуснокислом растворе) приводит к образованию смешанного уксусноацетилсалицилового ангидрида по реакции:



Для перевода образовавшегося ангидрида в аспирин достаточно к полученной реакционной массе прибавить эквимолекулярное количество салициловой кислоты. Смешанный ангидрид способен ацилировать лишь фенольный, но не кислотный гидроксил, благодаря чему происходит ацелирование добавленной салициловой кислоты с образованием двух молекул ацетилсалициловой кислоты (аспирина):





## ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется ацилированием.
2. Что называется этерификацией.
3. В чем состоит механизм реакции ацилирования.
4. Что образуется при ацилировании алифатических аминов.
5. Что образуется при ацилировании ароматических аминов.
6. Каков общий процесс разложения ацилированных продуктов.
7. С какой целью проводится ацилирование аминогруппы в производстве полупро-  
дуктов и при получении лекарственных препаратов.
8. С какой целью этерифицируется спиртовой или фенольный гидроксил в произ-  
водстве полупродуктов и при получении лекарственных препаратов.
9. Приведите названия и строение важнейших ацилов.
10. Каково строение и действие наиболее применяемых ацилирующих средств.
11. Каковы важнейшие свойства ациламинов.
12. Как получается ацетаниlid.
13. Как получают фенилуретиланы.
14. Напишите уравнения кислотного и щелочного омыления ацетанилида и фенил-  
уретилана.
15. Как можно бороться с обратимостью процесса ацилирования.
16. Что называется уреидами.
17. Как получается диэтилбарбитуровая кислота.
18. Как получается этилфенилбарбитуровая кислота.
19. Как получается фенилоксалилацетат.
20. Как производится бензилиденовая защита аминогруппы.
21. Каковы приемы этерификации спиртового гидроксила.
22. Как получается малоновый эфир.
23. Каковы основные типы реакций сложных эфиров.
24. Приведите пример реакции алкоголиза.
25. Приведите пример реакции переэтерификации.
26. Каковы правила техники безопасности при работе с монохлоруксусной кисло-  
той и цианистым натрием.
27. Каковы особенности этерификации фенольного гидроксила.
28. Как проводится этерификация фенольного гидроксила в щелочной среде.



## ГЛАВА IX

### АЛКИЛИРОВАНИЕ

§ 1. Алкилирование и арилирование. Алкилированием называется процесс введения в молекулу органического вещества одновалентного положительно заряженного углеводородного радикала.

Если это алкил (R), т. е. спиртовый остаток, например, метил—CH<sub>3</sub> или этил—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (сюда же относится и бензил C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—CH<sub>2</sub>—), то процесс называется собственно алкилированием, если же это арил (Ar), т. е. остаток фенола за отнятием от него гидроксила (например, фенил C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>— с различными заместителями), то процесс более точно называется арилированием.

Алкилированные соединения имеют очень большое распространение среди органических лекарственных средств, поэтому процессы алкилирования широко применяются в технологии химико-фармацевтических препаратов.

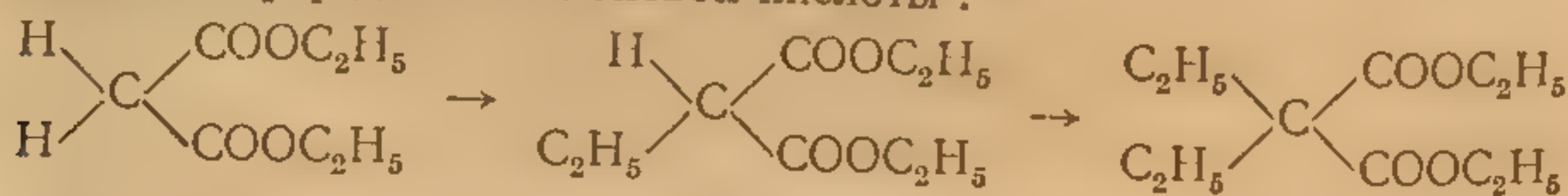
Арилирование встречается гораздо реже алкилирования, и обычно для получения арилсодержащих соединений исходят из ароматических продуктов. Поэтому в настоящем разделе и будут рассматриваться преимущественно процессы алкилирования, которые, в зависимости от природы вводимого радикала, называются метилированием, этилированием и т. д.

§ 2. Продукты алкилирования. Введение в органическую молекулу алкильного радикала осуществляется в обмен на подвижный атом водорода при углеродном атоме, в аминогруппе и в гидроксиле (спиртовом, фенольном или кислотном<sup>1</sup>).

В зависимости от характера алкилирующих средств введение алкила обычно облегчается предварительной заменой указанного атома водорода металлом, в большинстве случаев—натрием.

При замене алкилом атома водорода при углеродном атоме получают алкилпроизводные, или гомологи исходного вещества.

Например, этилированием малопового эфира (диэтилового эфира малоновой кислоты) образуется диэтиловый эфир этилмалоновой кислоты и далее—диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты<sup>2</sup>:



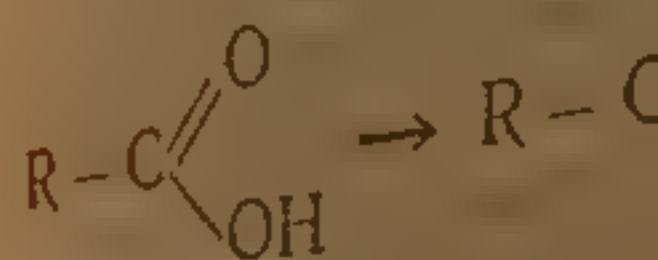
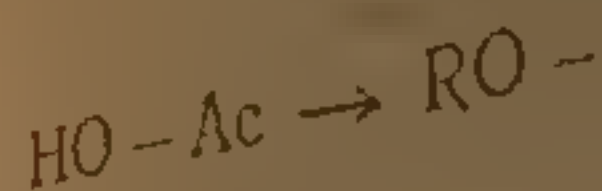
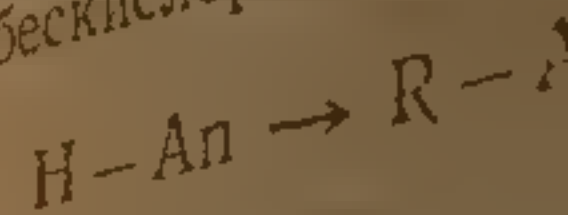
В результате алкилирования первичной аминогруппы получают алкиламины (при алкилировании ароматических аминов—жирноароматиче-

<sup>1</sup> Для бескислородных кислот—взамен кислотного атома водорода.

<sup>2</sup> Каждый атом водорода метиленовой группы малонового эфира может быть замещен разными радикалами.

ские амины), вторичные  
при замене обоих водо-

При алкилировании  
простые эфиры общей  
нем случае называются  
как производные бензо-  
алкоксигруппу —OR,  
этоксибензол (фенетол)  
При введении алки-  
ного атома водорода спи-  
лот (бескислородных и



Алкилированные пр-  
прочные соединения, и у  
исходит с большим тру  
гидролизуются водой на  
ными аминами. Поэто  
отнесен к реакциям аци-

§ 3. Алкилирующие  
рующими средствами яв-  
рование, § 11), которые  
да алкилируемого веще-  
превращаясь в исходн



В этих схемах реак-  
водородному радикалу  
либо содержащей или  
случае Ar может изоб-

Таким образом, сл-  
под действием алкили-

Обычно в качестве

галогеноводородных к-

Г а л о г е н о а л-

К и с л о т н ы е э ф и-

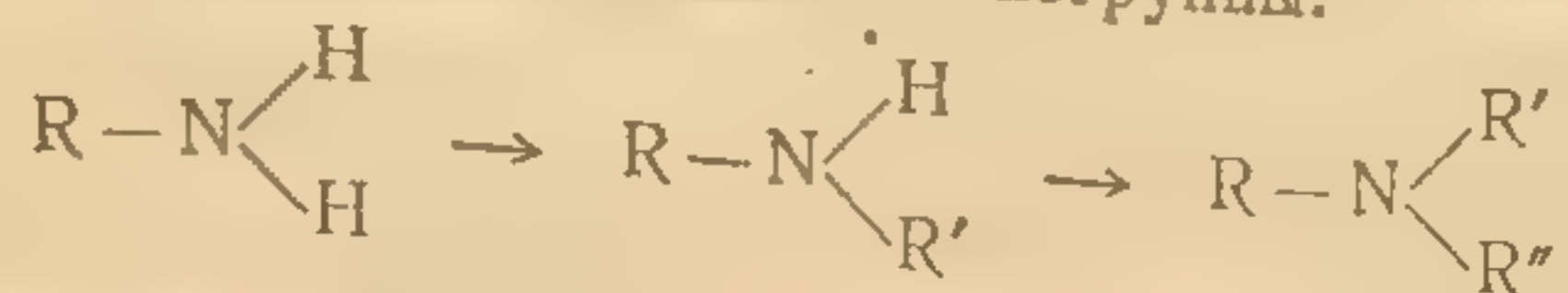
метилсерная кислота

соли, например, мети-

натрий C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OSO<sub>3</sub>Na.

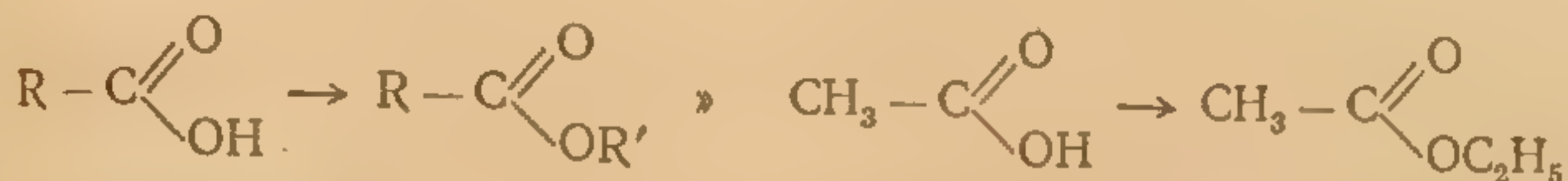
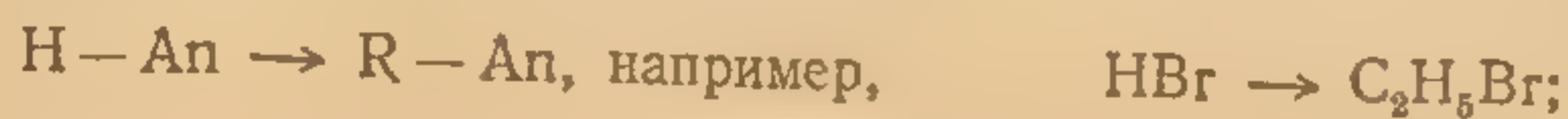


ские амины), вторичные—при замене одного атома водорода, третичные—при замене обоих водородных атомов аминогруппы:



При алкилировании спиртового или фенольного гидроксила образуются простые эфиры общей формулы  $R-O-R'$  или  $Ar-O-R$ , которые в последнем случае называются алкоксисоединениями, так как они рассматриваются как производные бензола, содержащие в качестве заместителя эфирную или алкоксигруппу  $-OR$ , например, метоксибензол (анизол)  $C_6H_5-OC_2H_5$ , этоксибензол (фенетол)  $C_6H_5-OC_2H_5$ .

При введении алкила в кислотный гидроксил, т. е. при замене кислотного атома водорода спиртовым радикалом, получают сложные эфиры кислот (бескислородных и кислородных):



Алкилированные продукты, за исключением сложных эфиров,—очень прочные соединения, и удаление алкильной группы (деалкилирование) происходит с большим трудом. Что же касается сложных эфиров, то они легко гидролизуются водой на исходные компоненты, в чем схожи с ацилированными аминами. Поэтому процесс образования сложных эфиров и был отнесен к реакциям ацилирования, рассмотренным в предыдущей главе.

§ 3. Алкилирующие средства. Наиболее распространенными алкилирующими средствами являются сложные эфиры сильных кислот (см. Ацилирование, § 11), которые обменивают свой алкил на подвижный атом водорода алкилируемого вещества или на поставленный вместо него атом металла, превращаясь в исходную кислоту или ее соль:



В этих схемах реагирующий атом водорода может принадлежать углеводородному радикалу, аминогруппе или гидроксилу;  $An$ —анион какой-либо содержащей или не содержащей кислорода кислоты (в последнем случае  $An$  может изображать, например, галоген).

Таким образом, сложный эфир в процессе алкилирования претерпевает под действием алкилируемого соединения реакцию, подобную гидролизу.

Обычно в качестве алкилирующих средств применяются сложные эфиры галогеноводородных кислот и серной кислоты, а именно:

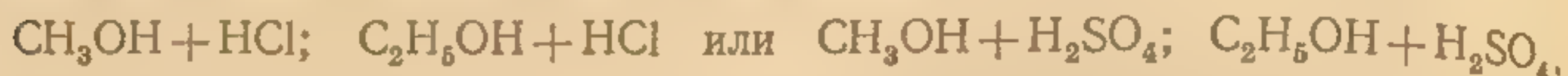
Г а л о г е н о а л к и л ы—хлористый метил  $CH_3Cl$ , бромистый этил  $C_2H_5Br$ , хлористый бензил  $C_6H_5CH_2Cl$  и ряд других.

К и с л ы е э ф и р ы серной кислоты (алкилсерные кислоты)—метилсерная кислота  $CH_3OSO_3H$ , этилсерная кислота  $C_2H_5OSO_3H$  и их соли, например, метилсернокислый натрий  $CH_3OSO_3Na$ , этилсернокислый натрий  $C_2H_5OSO_3Na$ .



Средние эфиры серной кислоты (диалкилсульфаты)—диметилсульфат  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  и диэтилсульфат  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_4$ .

Вместо готовых галогеноалкилов и кислых эфиров серной кислоты часто применяют смесь исходных веществ, служащих для их получения, т. е. кислоты и соответствующего спирта, например:



В этом случае кислоту берут в незначительном количестве, так как она выполняет роль катализатора, служащего переносчиком алкила от спирта к алкилируемому веществу.

Кроме эфиров сильных минеральных кислот, исключительно хорошим алкилирующим действием обладают сложные эфиры ароматических сульфокислот, из которых обычно применяют метиловый эфир бензолсульфокислоты  $\text{C}_6\text{H}_5\text{—SO}_2\text{—OCH}_3$ , реже этиловый эфир той же кислоты  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ .

Наиболее энергично действующими из перечисленных общих алкилирующих средств являются диалкилсульфаты, которые очень легко отдают одну из своих алкильных групп. Далее по силе действия следуют галогеноалкилы, из которых в свою очередь наиболее активны иодистые производные, а наименее активны—хлористые (см. Галогенирование, § 1); здесь для успешного проведения процесса алкилирования часто необходима абсолютно безводная среда. К наиболее слабым алкилирующим средствам, требующим для прохождения реакции повышенной температуры, относятся алкилсерные кислоты. Таких же условий проведения процесса алкилирования требуют и диалкилсульфаты для отдачи обеих алкильных групп.

Что касается эфиров сульфокислот, то они представляют собой весьма активные алкилирующие средства, реагирующие в нейтральной или щелочной среде при мягких условиях проведения реакции.

Помимо перечисленных общих алкилирующих средств, являющихся сложными эфирами, в специальных случаях технологии химико-фармацевтических препаратов применяется ряд других реагентов, наиболее важные из которых будут рассмотрены ниже.

Алкилирующие средства поступают на химико-фармацевтические заводы либо в качестве готовых реагентов, как, например, диметилсульфат, либо вырабатываются на месте в качестве самостоятельных полупродуктов для нужд производства лекарственных препаратов, как, например, метиловый эфир бензолсульфокислоты.

**§ 4. Галогеноалкилы, их свойства и получение.** Из галогеноалкилов в качестве алкилирующих средств в первую очередь применяются хлористый метил и бромистый этил.

Применение бромпроизводного обуславливается его физическими свойствами: хлористый этил при обычной температуре—газ (температура кипения  $+12^\circ$ ), в то время как бромистый этил—жидкость (температура кипения  $+38,4^\circ$ ), что упрощает пользование им. Что касается газообразного хлористого метила, то замена его бромпроизводным не дает подобной выгоды, так как бромистый метил—тоже газ (температура кипения  $+4,5^\circ$ ) и только иодистое производное—иодистый метил—представляет собой жидкость (температура кипения  $+45^\circ$ ). Однако применение иодистых алкилов (несмотря на их большую реакционную способность) в промышленности исключается по экономическим соображениям.

Хлористый метил  $\text{CH}_3\text{Cl}$  при обычной температуре бесцветный газ приятного эфирного запаха. Температура сжижения его при атмосферном давлении равна  $-23,7^\circ$ , поэтому он хранится в жидком виде в стальных баллонах под давлением 5—7 атм.

Метод получения хлористого метила с плавкой солью

$\text{CH}_3\text{OH} + \text{HCl}$   
Присоединяющую при этом  
1. Серная кислота  
который затем этири

2. Серная кислота  
эфир (метиловую серную кислоту)  
ложения с хлористым

В обоих случаях  
роль серной кислоты  
Реакцию получения  
куда к смеси метанола  
прибавляют купоросную  
выделяется из разогретой  
ция идет слева направо  
осушается и освобождается

Затем газ поступает  
щимся аммиаком, по  
кипения  $-33^\circ$ ), и соби  
разливают в стальной

Применение хлористого метила  
личия автоклава.

Бромистый этил  
ществом перед соот

с ним можно приме

Бромистый этил  
методом, аналогичным

Течение реакции  
нием в обоих случаях

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} +$   
Отгоняющийся

в обычном х

§ 5. А

ры серной

килирующие

Кислоты

ционноспособ

нений, но пол

серной кислоты

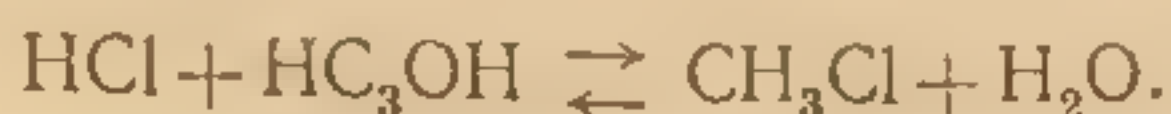


Метод получения хлористого метила основан на взаимодействии метанола с поваренной солью и серной кислотой:

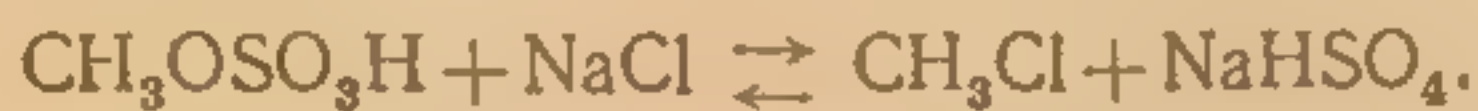


Происходящую при этом реакцию этерификации можно объяснить двояко.

1. Серная кислота вытесняет из поваренной соли хлористый водород, который затем этерифицирует метанол:



2. Серная кислота этерифицирует спирт, давая с ним кислый сложный эфир (метилсерную кислоту), который вступает в реакцию обменного разложения с хлористым натрием:



В обоих случаях получаются идентичные продукты реакции, причем роль серной кислоты усиливается ее водоотнимающими свойствами.

Реакцию получения хлористого метила ведут в эмалированном аппарате, куда к смеси метанола с поваренной солью при размешивании постепенно прибавляют купоросное масло. Образующийся хлористый метил энергично выделяется из разогревающейся реакционной массы (благодаря чему реакция идет слева направо) и проходит через колонку с твердой щелочью, где осушается и освобождается от увлеченных кислот ( $\text{HCl}$  и  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).

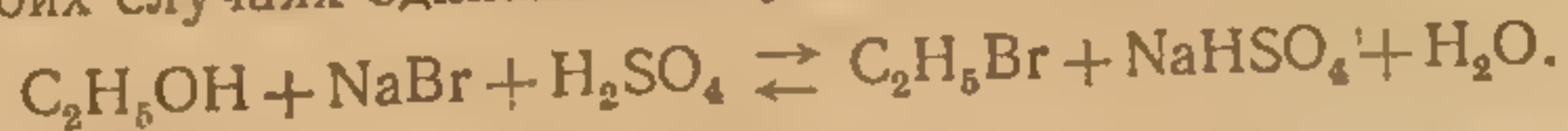
Затем газ поступает в конденсатор, охлаждаемый жидким испаряющимся аммиаком, подаваемым из холодильной установки (температура кипения  $-33^\circ$ ), и собирается в охлаждаемый приемник. Из последнего его разливают в стальные баллоны.

Применение хлористого метила для целей метилирования требует наличия автоклава.

Бромистый этил  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ —жидкость; это является его преимуществом перед соответствующим хлорпроизводным, так как при работе с ним можно применять обычные реакторы.

Бромистый этил получается из этилового спирта и бромистого натрия методом, аналогичным получению хлористого метила.

Течение реакции можно также объяснить двояким образом, с получением в обоих случаях одинакового суммарного уравнения:



Отгоняющийся из реакционной массы бромистый этил конденсируется в обычном холодильнике и после нейтрализации, промывки и сушки фасуется в стеклянные бутылки.

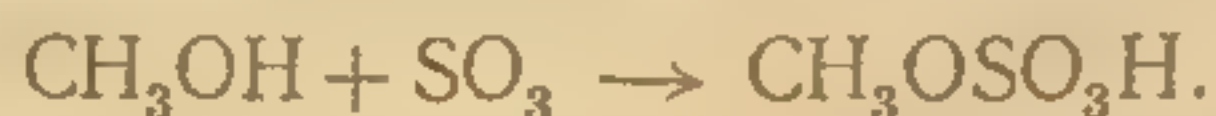
§ 5. Алкилсерные кислоты и диалкилсульфаты. Кислые и средние эфиры серной кислоты составляют следующую группу часто применяемых алкилирующих средств.

Кислые эфиры, или так называемые алкилсерные кислоты, менее реакционноспособны. Обычно они не готовятся в виде индивидуальных соединений, но получают в реакционной массе из соответствующего спирта и серной кислоты:





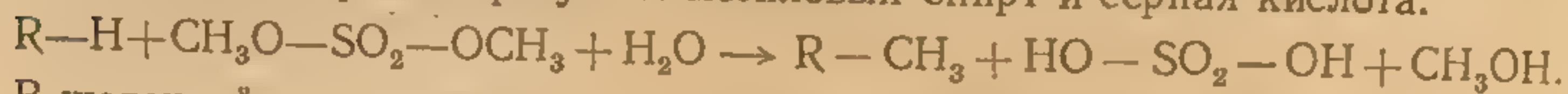
Для уменьшения обратимости реакции этерификации применяют по возможности более крепкую серную кислоту—моногидрат или олеум. В последнем случае образование реакционной воды исключается:



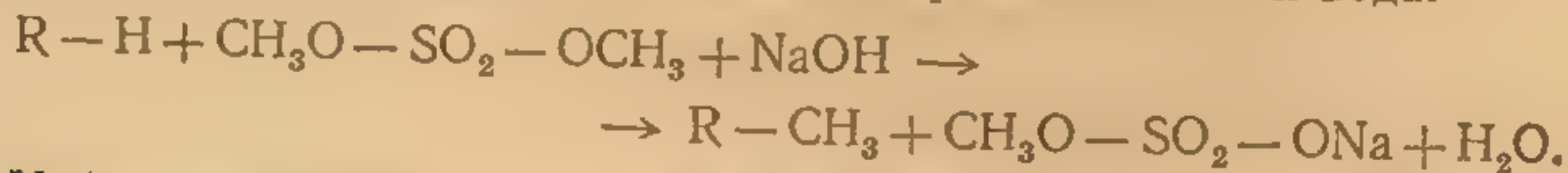
Алкилсерные кислоты—сиропообразные жидкости, поэтому их изолируют из реакционной массы (если только это требуется) в виде хорошо кристаллизующихся солей (обычно натриевой). Для этого используют легкую растворимость в воде бариевых и кальциевых солей алкилсерных кислот, которые переводят затем в натриевые соли методом, аналогичным получению бензолсульфоната натрия (см. Сульфирование, § 2 и § 10).

Более энергичными алкилирующими свойствами обладают средние эфиры серной кислоты (диалкилсульфаты). Из них наиболее часто применяется диметилсульфат  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ —жидкость с удельным весом 1,35 и температурой кипения  $188,5^\circ$ . Диметилсульфат обычно отдает лишь одну из своих метильных групп, причем, в зависимости от среды, образует различные продукты реакции.

В кислой среде образуется метиловый спирт и серная кислота:



В щелочной среде—натриевая соль метилсерной кислоты и вода:



Избытком щелочи диметилсульфат омыляется на холоду до натриевой соли метилсерной кислоты:



а при нагревании полностью:



При повышении температуры диметилсульфат способен отдавать обе метильные группы. Это происходит особенно легко и при температуре не выше  $100^\circ$ , если подвижной атом водорода, подлежащий обмену на метильную группу, предварительно замещен металлом (натрием). В этих условиях реакция протекает по схеме:

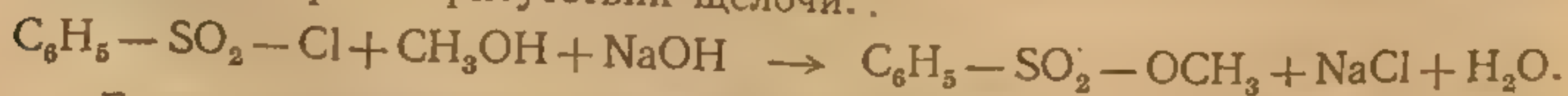


Большим недостатком диметилсульфата является его крайняя ядовитость (вдыхание паров диметилсульфата может повести к смертельному исходу, противоядием служит аммиак), что сильно ограничивает его применение из соображений техники безопасности.

Получается диметилсульфат на специализированных заводах действием олеума на метанол:



§ 6. Метиловый эфир бензолсульфо-кислоты и его производство. Большое применение в качестве алкилирующих средств имеют эфиры бензолсульфо-кислоты, которые получают действием бензолсульфохлорида на соответствующий спирт в присутствии щелочи:



Бензолсульфохлорид получается (см. Сульфирование, § 8) в крупных масштабах на заводах химической промышленности и поступает на химико-

фармацевтиче-  
маслянистую  
тура плавлен  
оболочки зап  
ляется с об

Особенно  
Производство  
так и в виде  
рывного дейс



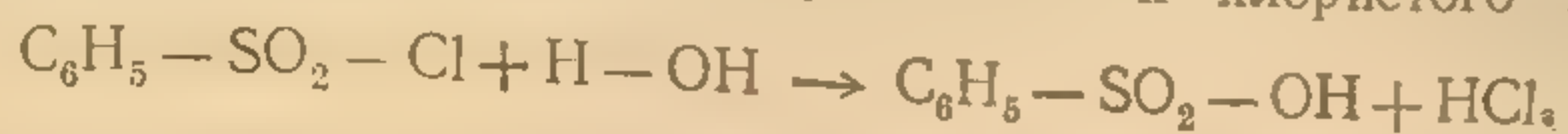
Рис. 38. Сх

1—монтаж для  
раствора щелочи;  
для метанола; 8  
12—мерник для  
шлама; 16—куб.

снабженный в  
в требуемом со  
ваются мешалк  
виях хорошей  
производится н  
масса далее не  
ку в непрерывн  
ленный метанол  
прерывно дейс



фармацевтические заводы в готовом виде. Он представляет собой тяжелую маслянистую жидкость удельного веса 1,4, на холоду застывает (температура плавления  $+14^{\circ}$ ), обладает неприятным, раздражающим слизистые оболочки запахом. При длительном хранении в присутствии влаги омыляется с образованием бензолсульфокислоты и хлористого водорода:



Особенно часто применяется метиловый эфир бензолсульфокислоты. Производство его может быть оформлено как в виде периодически (рис. 38), так и в виде непрерывно действующей установки (рис. 39). Реактор непрерывного действия представляет собой горизонтальный цилиндр с мешалкой,

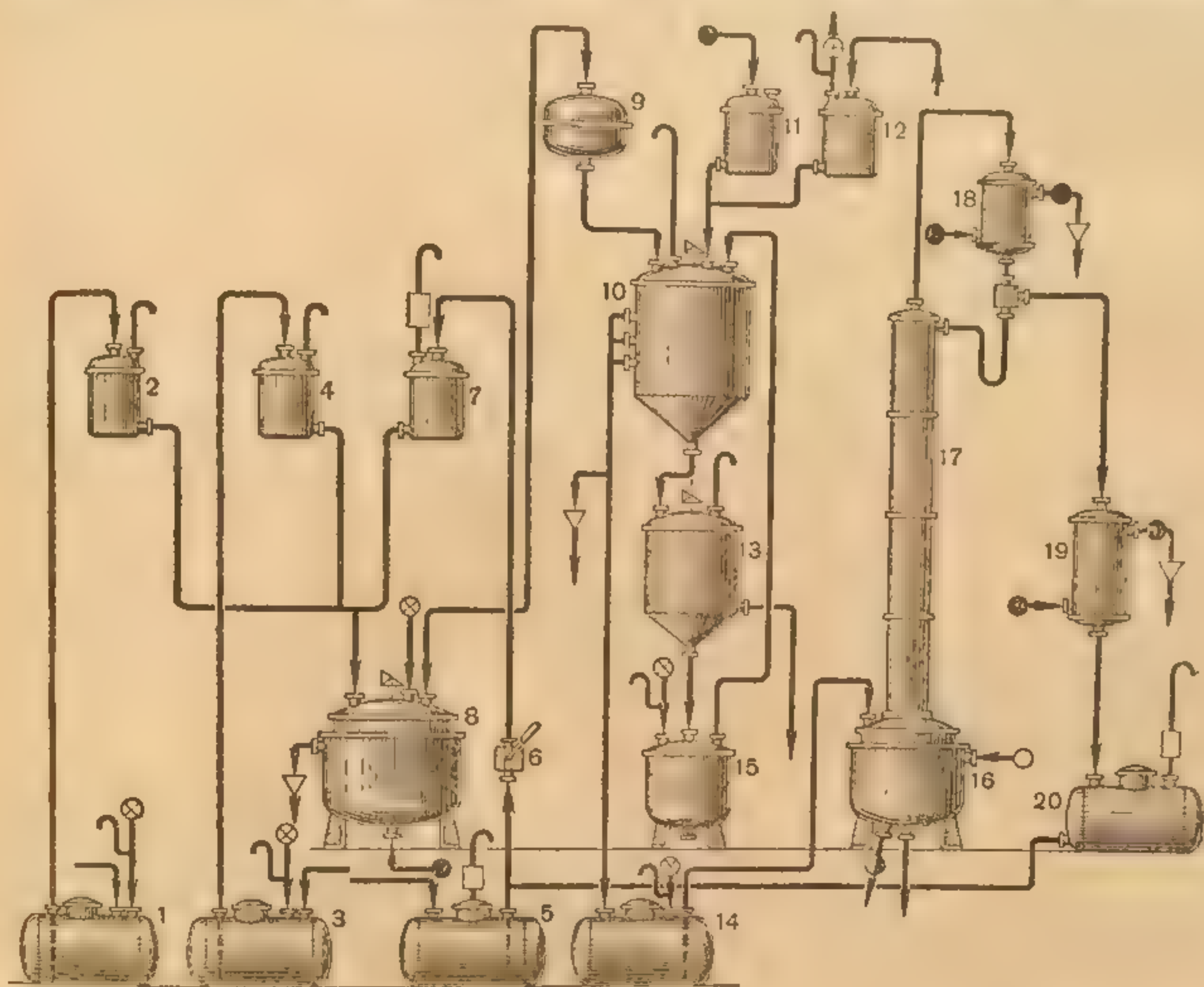


Рис. 38. Схема периодического производства метилового эфира бензолсульфокислоты.

1—монтежу для бензолсульфохлорида; 2—мерник для бензолсульфохлорида; 3—монтежу для раствора щелочи; 4—мерник для щелочи; 5—монтежу для метанола; 6—ручной насос; 7—мерник для метанола; 8—реактор; 9—друк-фильтр; 10—делительная воронка; 11—мерник для воды; 12—мерник для серной кислоты; 13—осушитель; 14—приемник водного метанола; 15—приемник шлама; 16—куб; 17—ректификационная колонна; 18—дефлегматор; 19—конденсатор; 20—приемник укрепленного метанола.

снабженный водяной рубашкой для охлаждения. Поступающие в реактор в требуемом соотношении сульфохлорид, метанол и раствор щелочи отбрасываются мешалкой к стенкам цилиндра, где и реагируют в тонком слое в условиях хорошей теплоотдачи. Питание реактора перечисленными реагентами производится непрерывно помощью автоматических дозаторов. Реакционная масса далее непрерывно поступает из реактора на нейтрализацию и отмытку в непрерывно действующий нейтрализатор—разделитель. Далее разбавленный метанол направляется на укрепление, а сырой эфир поступает в непрерывно действующий осушитель, где вода испаряется за счет нагревания



продукта до температуры 105—110°, причем образующиеся пары отсасываются водоструйным эжектором. Сухой эфир непрерывно поступает из осушителя на розлив в тару (железные бочки).

Метиловый эфир бензолсульфокислоты—маслянистая, некристаллизующаяся жидкость желтоватого цвета, удельного веса около 1,3, перегоняется

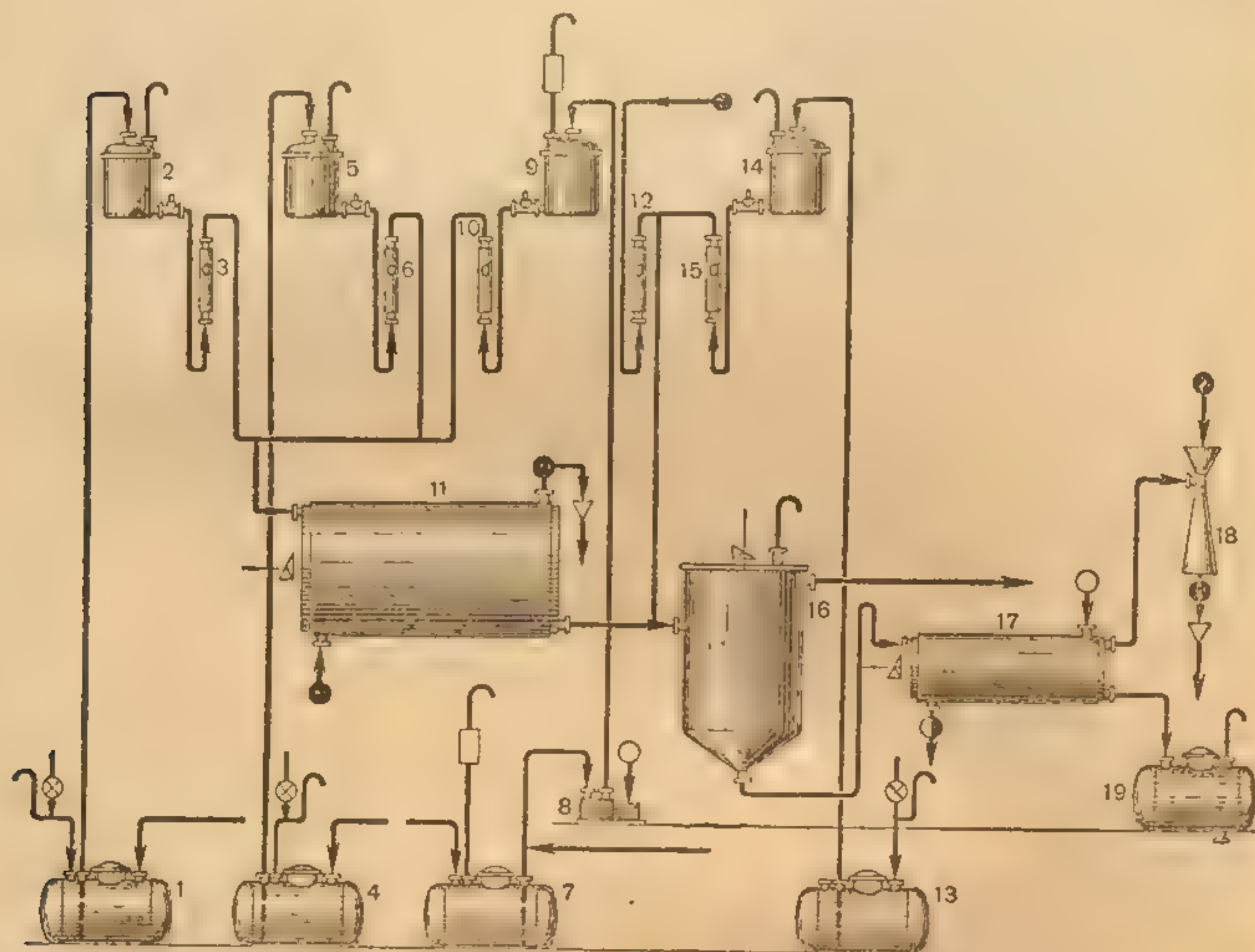
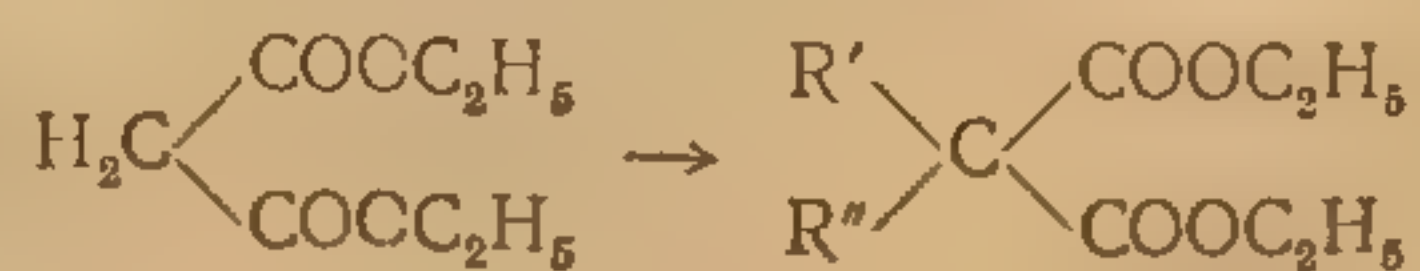


Рис. 39. Схема непрерывного производства метилового эфира бензолсульфокислоты. 1—монтежу для бензолсульфохлорида; 2—мерник с регулятором напора для бензолсульфохлорида; 3—ротаметр; 4—монтежу для раствора щелочи; 5—мерник с регулятором напора для щелочи; 6—ротаметр; 7—монтежу для метанола; 8—паровой насос; 9—мерник с регулятором напора для метанола; 10—ротаметр; 11—реактор непрерывного действия; 12—ротаметр для воды; 13—монтежу для серной кислоты; 14—мерник с регулятором напора для серной кислоты; 15—ротаметр; 16—непрерывно действующий нейтрализатор и разделитель; 17—непрерывно действующий осушитель; 18—водоструйный эжектор; 19—сборник эфира.

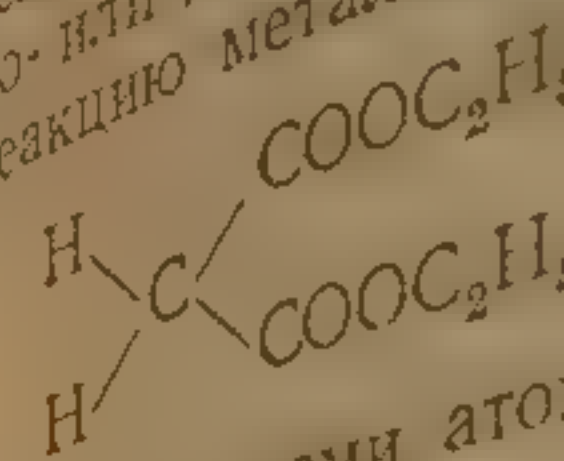
без разложения лишь в вакууме (температура кипения при 15 мм ртутного столба около 150°).

Эфиры бензолсульфокислоты обладают неприятным «прилипчивым» запахом и являются весьма токсичными соединениями, вызывающими при попадании на кожу экзему и зуд. Поэтому при работе с ними необходимо соблюдать особую чистоту и не допускать попадания их на тело или одежду.

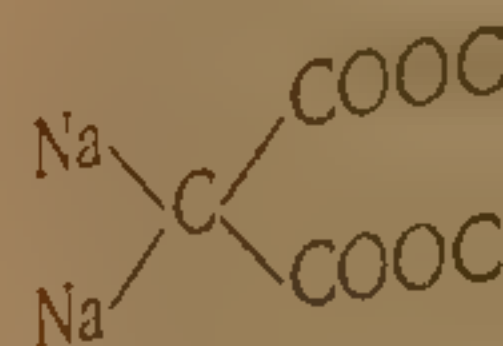
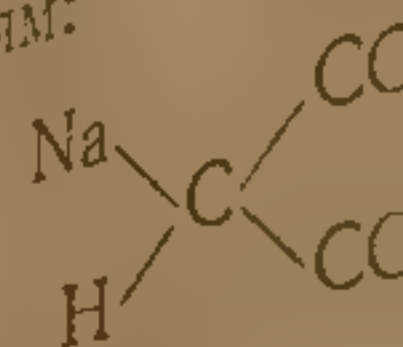
§ 7. Алкилирование углеводородного радикала. Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты. Введение алкила на место подвижного водородного атома при углероде—распространенный технологический метод, примером которого может служить алкилирование малонового эфира (диэтилового эфира малоновой кислоты):



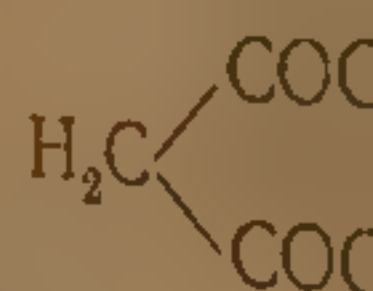
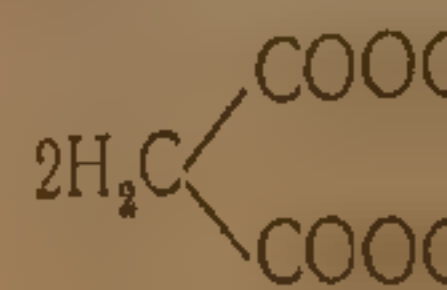
Этот процесс при  
препаратов, являющ  
лирование, § 7).  
Оба атома метил  
в безводной среде щ  
моно- или динатриево  
в реакцию металла:



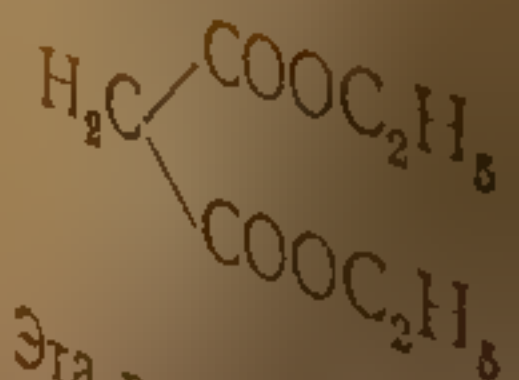
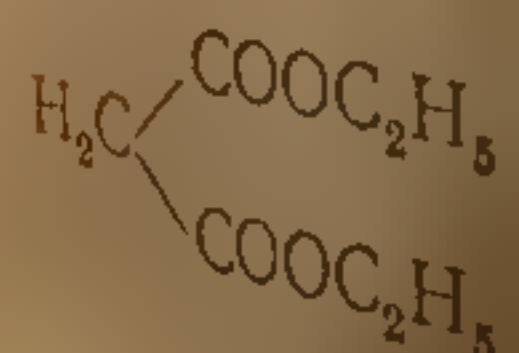
Со щелочами ато  
водной среде натр-  
уравнениям:



Для получения  
ский натрий. В этом  
группы в молекуляр



Однако в произ  
лятом натрия, приче  
спирт:

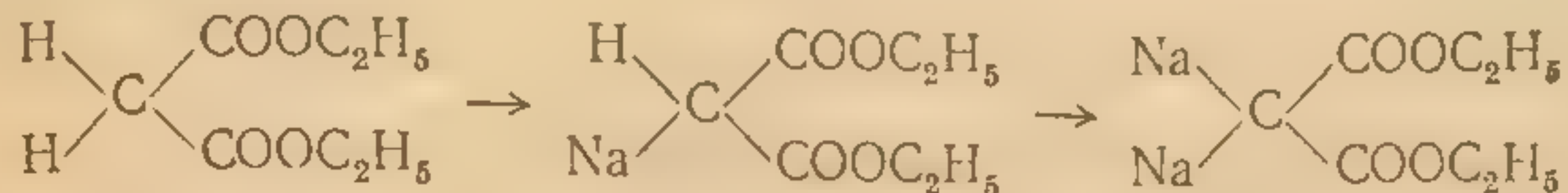


Эта реакция обра  
эфира, вследствие че  
массе не вступившего  
Для введения алк  
ное действуют соотв  
этилом. При этом пр

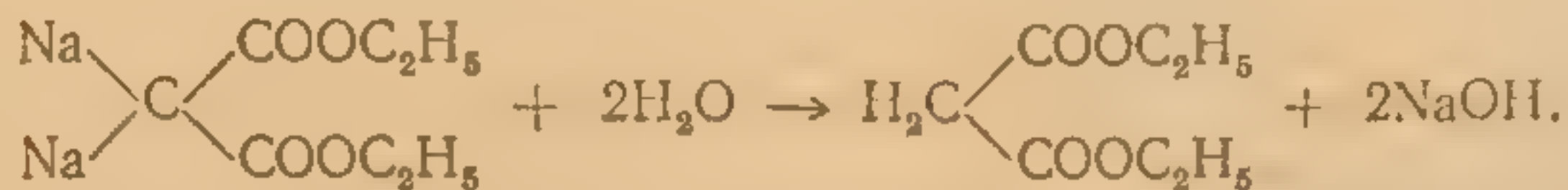
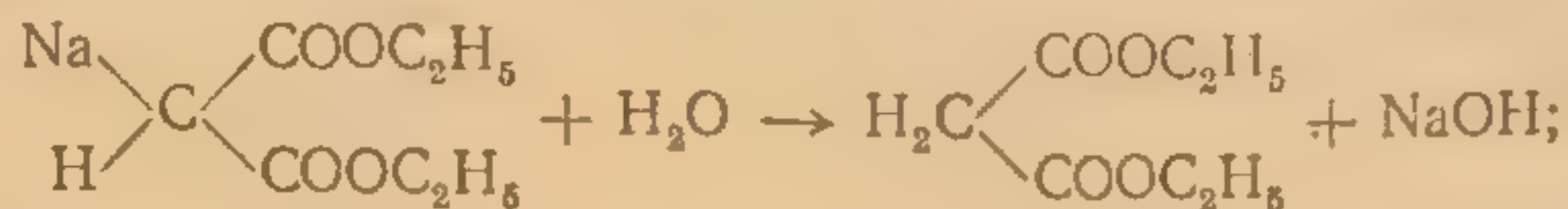


Этот процесс применяется в производстве ряда важнейших спотворных препаратов, являющихся производными барбитуровой кислоты (см. Ацилирование, § 7).

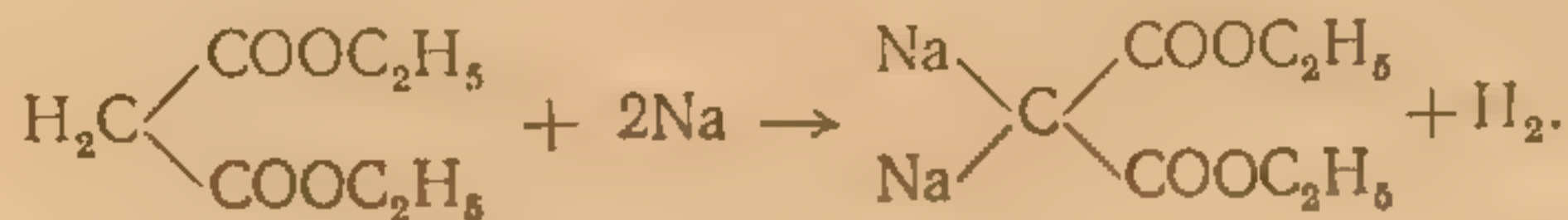
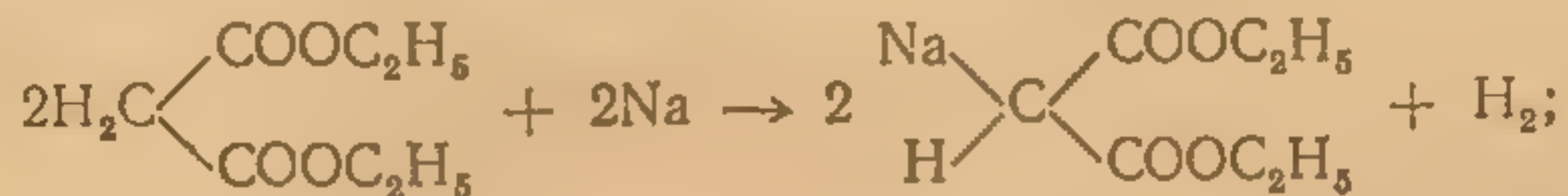
Оба атома метиленовой группы малонового эфира легко замещаются в безводной среде щелочным металлом, обычно натрием, с образованием моно- или динатриевого производного, в зависимости от количества взятого в реакцию металла:



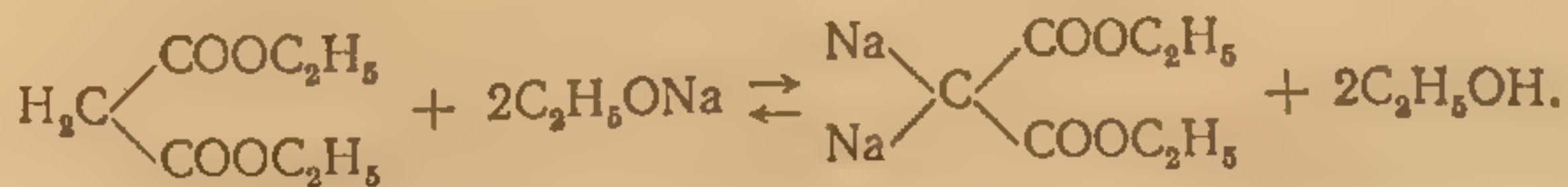
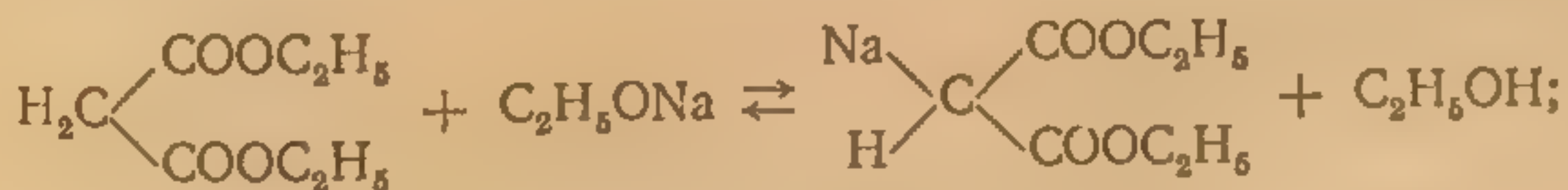
Со щелочами атомы водорода метиленовой группы не реагируют и в водной среде натр- и динатрмалоновые эфиры нацело гидролизуются по уравнениям:



Для получения натрмалонового эфира можно применять металлический натрий. В этом случае происходит вытеснение водорода метиленовой группы в молекулярном виде:



Однако в производственных условиях удобнее пользоваться алкоголем натрия, причем в качестве побочного продукта реакции образуется спирт:

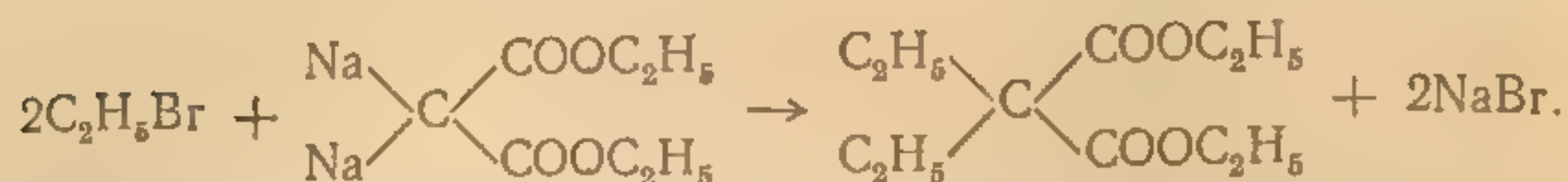
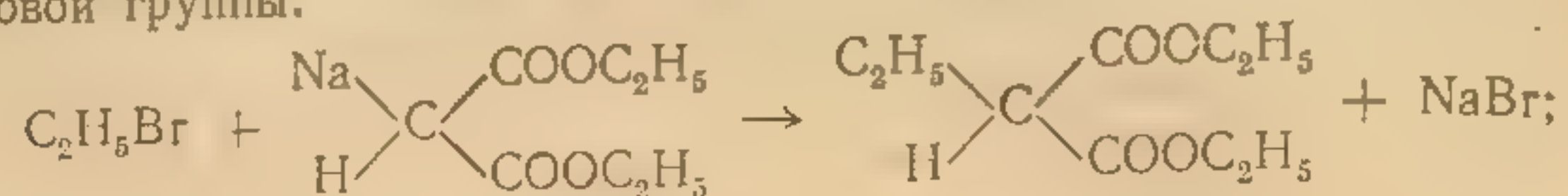


Эта реакция обратима, так как происходит алкоголиз натрмалонового эфира, вследствие чего нельзя избавиться от присутствия в реакционной массе не вступившего в реакцию алкоголята.

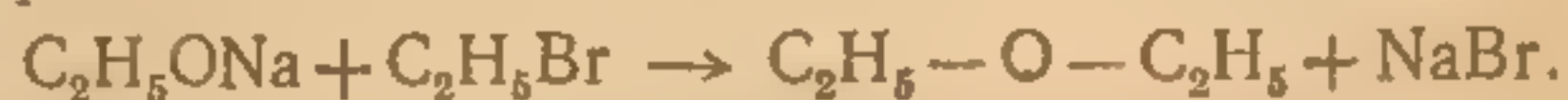
Для введения алкила на полученное моно- или динатриевое производное действуют соответствующим галогеноалкилом, например, бромистым этилом. При этом происходит реакция обменного разложения с образова-



нием галогенида натрия и присоединением алкила к атому углерода метиленовой группы:

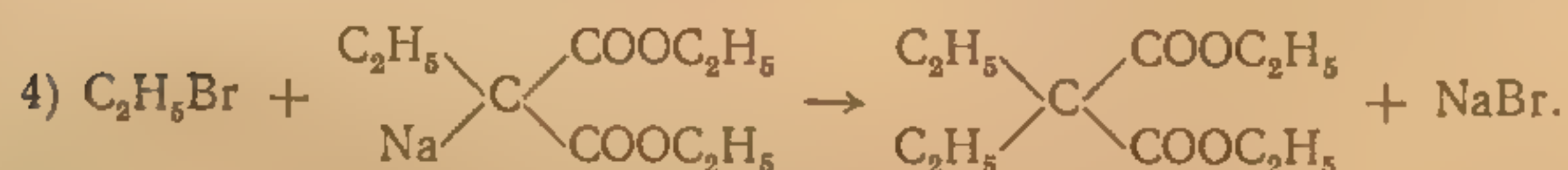
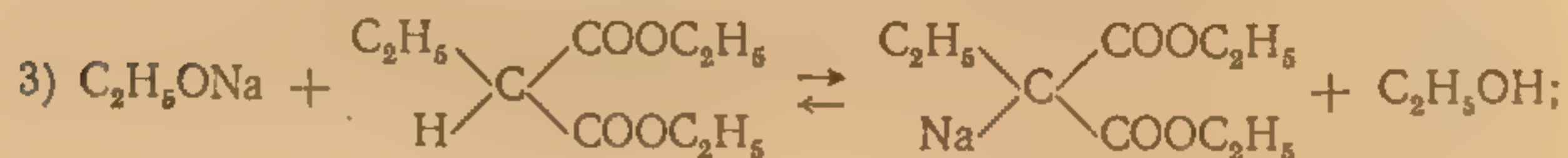
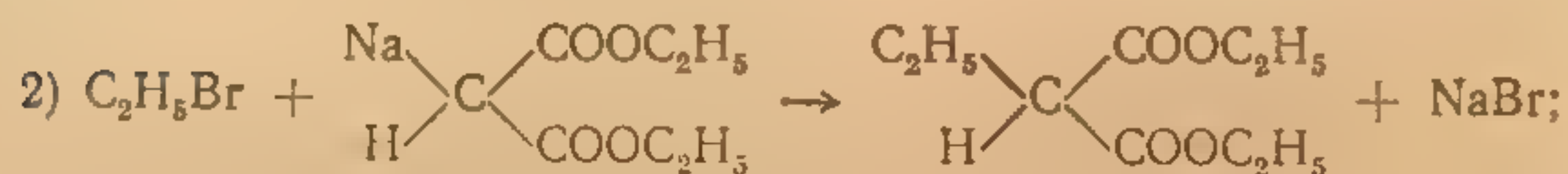
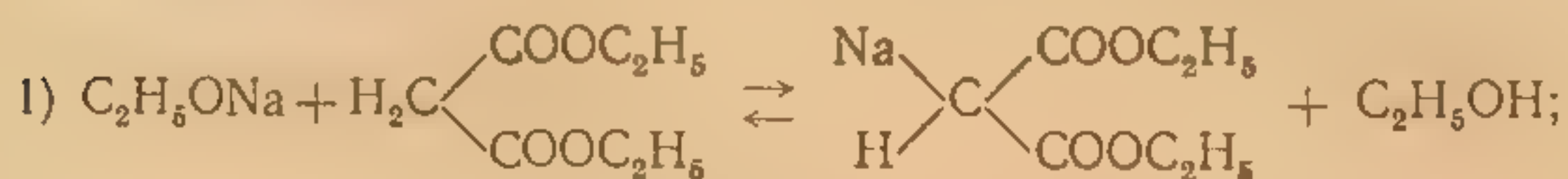


Поскольку все эти превращения протекают во времени и введение алкила идет по мере завершения реакции между малоновым эфиром и алкоголем, в реакционной массе одновременно присутствует и алкоголь, и галогеноалкил, которые частично и реагируют между собой с образованием простого эфира:



Поэтому в целях борьбы с этой побочной реакцией путем уменьшения концентрации одновременно присутствующих в реакционной массе алкоголя и галогеноалкила замещение водородов метиленовой группы алкилами ведут последовательно, даже в тех случаях, когда требуется ввести два одинаковых радикала.

Так, например, для получения эфира диэтилмалоновой кислоты проводят последовательно следующие реакции:



Между второй и третьей реакциями отгоняют не вступивший в реакцию бромистый этил и избыточный (реакционный и внесенный с алкоголем) спирт для уменьшения процесса алкоголиза при третьей реакции. Одновременно отгоняется, конечно, и диэтиловый эфир, образовавшийся в результате побочной реакции.

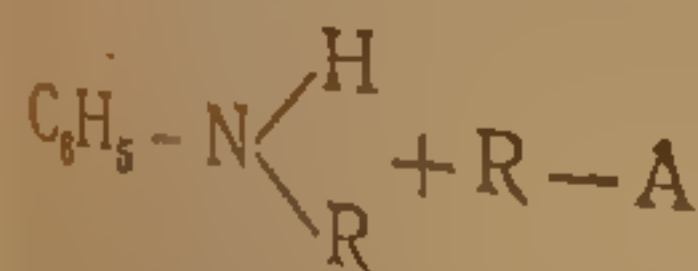
В случае введения в молекулу малонового эфира двух различных радикалов процессы проводят совершенно так же, только для четвертой реакции берут уже другой галогеноалкил.

Ход течения реакций алкилирования (т. е. второй и четвертой реакций) проверяют по исчезновению щелочной реакции на фенолфталеин, что показывает на полноту вступления в реакцию всего взятого алкоголя.

По окончании введения в реакционную массу достаточного натрия и производящего натрия от более легкого сушат безводным сернокислотой в вакууме. Следующий этап — введение алкильного типа, но с арильным эфиром.

приходится исходить не из ароматического

§ 8. Алкилирование  
ванные производные — ве  
происходит лишь с труд  
собой метод прочного «за  
жение ее токсичности в го  
широкое применение ме  
тической промышленнос  
алкилирования первичн  
для анилина следующей



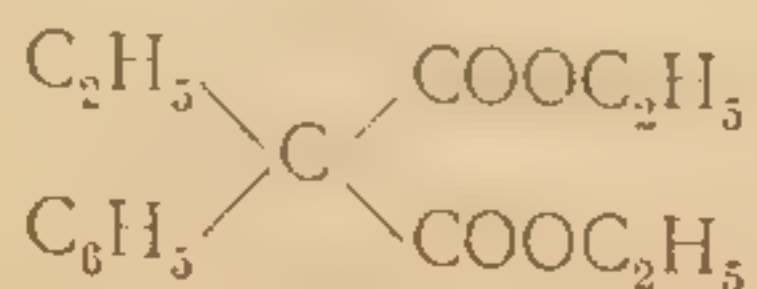
В этих уравнениях R изображает какой-либо кислотный анион: —Cl. Таким образом, переставляясь во вторичной соли. Аналогично эти средства превращаются в

Строение солей аминов  
Восстановление, § 2). З  
считать для азота четыре

1 При атмосферном давлении замещенной малоновой кислоты имеет тем



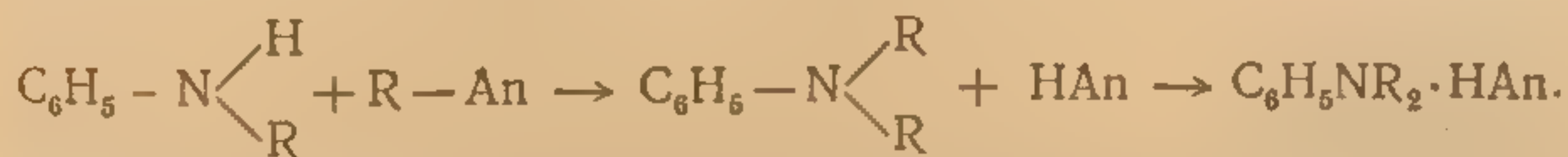
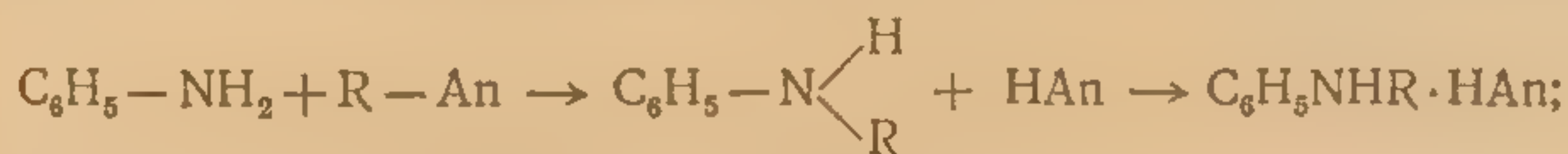
По окончании введения обоих радикалов снова отгоняют спирт. Затем в реакционную массу добавляют воды для растворения выпавшего бромистого натрия и производят разделение тяжелого водного раствора бромистого натрия от более легкого слоя эфира диэтилмалоновой кислоты, который сушат безводным сернокислым натрием и окончательно очищают перегонкой в вакууме<sup>1</sup>. Следует иметь в виду, что указанным методом можно вводить лишь алифатические радикалы. Для получения соединений такого же типа, но с арильным радикалом, например, этилфенилмалонового эфира:



приходится исходить не из малонового эфира, а из соединения, уже содержащего ароматический радикал, например, из фенилуксусного эфира:



§ 8. Алкилирование аминогруппы. Как уже было сказано, алкилированные производные—весьма прочные соединения, и дезалкилирование их происходит лишь с трудом, поэтому алкилирование аминов представляет собой метод прочного «закрывания» аминогруппы, чем достигается уничтожение ее токсичности в готовом лекарственном препарате. Этим и объясняется широкое применение метода алкилирования аминов в химико-фармацевтической промышленности. Общее выражение реакции исчерпывающего алкилирования первичной аминогруппы можно изобразить, например, для анилина следующей последовательностью химических превращений:



В этих уравнениях R—An является алкилирующим средством, причем R изображает какой-либо алкил, например: —CH<sub>3</sub>, —C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, а An означает кислотный анион: —Cl, —Br, —SO<sub>4</sub>H, —SO<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

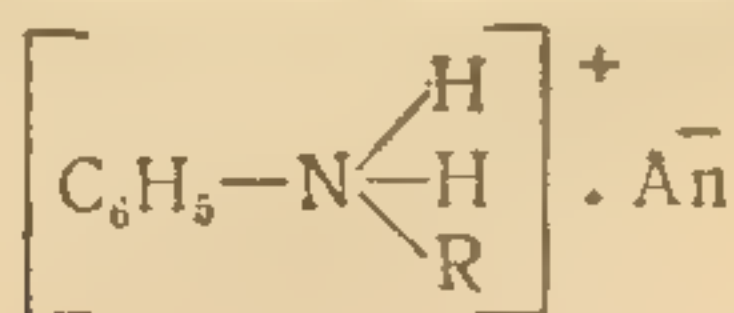
Таким образом, первичный амин под действием алкилирующего средства превращается во вторичный амин, который дает с образовавшейся кислотой соль. Аналогично этому вторичный амин под действием алкилирующего средства превращается в соль третичного амина.

Строение солей аминов, аналогичных солям аммония, было уже разобрано раньше (см. Восстановление, § 2). Здесь можно лишь повторить, что для солей аминов принято считать для азота четыре ковалентные связи и одну электровалентную, вследствие

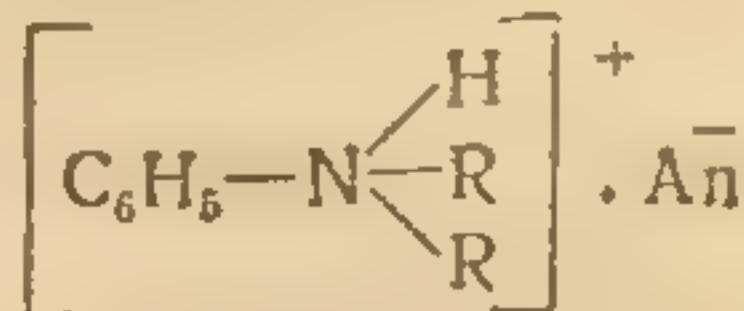
<sup>1</sup> При атмосферном давлении малоновый эфир кипит при 199°, эфиры алкилзамещенной малоновой кислоты кипят значительно выше, например, эфир диэтилмалоновой кислоты имеет температуру кипения 230°.



чего они рассматриваются как комплексные соли, строение которых может быть изображено в общем виде следующими формулами:



Соль вторичного амина  
(моноалкиланилина)

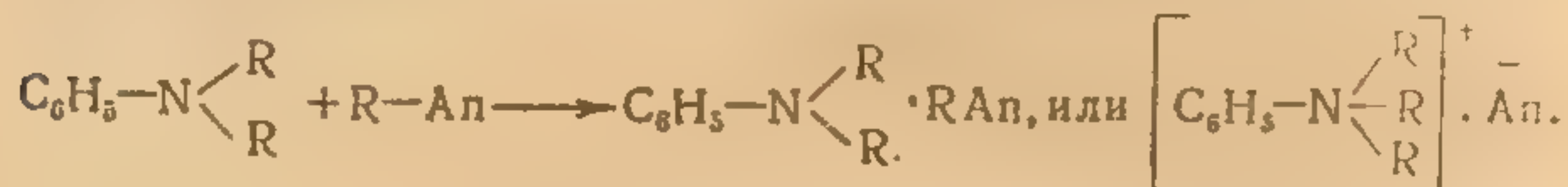


Соль третичного амина  
(диалкиланилина)

Из этих солей продукты алкилирования, т. е. вторичный и третичный амины, легко выделяются в свободном виде действием щелочи или соды:



При действии алкилирующего средства на третичный амин последний присоединяет его, превращаясь в так называемое четвертичное аммониевое соединение, которое отличается от соли третичного амина отсутствием в комплексе атома водорода:



Под действием щелочей четвертичные аммониевые соединения не регенерируют амина, а переходят в гидраты окиси замещенного аммония, обладающие сильно основным характером. В данном случае образуется гидрат окиси триалкилфениламмония:



Эта реакция является обратимой и идет до конца лишь в случае удаления из сферы реакции образующейся соли NaAn, например, вследствие ее нерастворимости.

Однако указанная последовательность превращения первичной аминогруппы при действии алкилирующего средства вначале во вторичную, затем в третичную аминогруппу и, наконец, в четвертичное соединение совершенно необязательна. При действии на первичный амин алкилирующего средства, взятого даже без избытка против расчета на введение одного лишь алкила, возможно образование солеобразных продуктов всех степеней алкилирования, включая и четвертичное соединение при одновременном наличии и незатронутого исходного амина.

Поэтому замещение алкилом одного водородного атома первичной аминогруппы, т. е. получение лишь вторичного амина, а также получение третичного амина без образования четвертичных соединений, требует иногда применения специальных методов алкилирования.

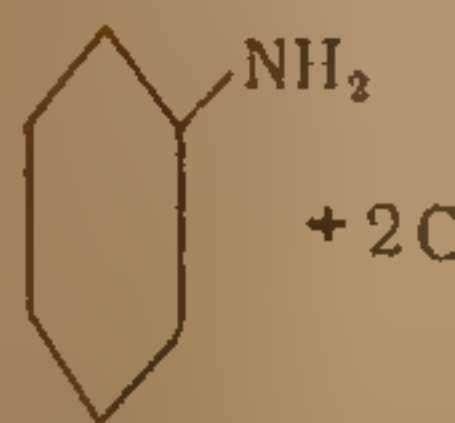
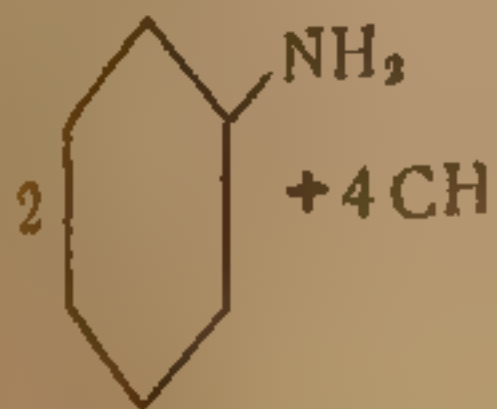
Сами четвертичные соединения часто синтезируются в качестве готовых лекарственных препаратов<sup>1</sup>. Кроме того, они применяются в качестве алки-

<sup>1</sup> Например, снижающий кровяное давление хлорид ацетилхолина:

$[\text{CH}_3-\text{COOC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+ \cdot \text{Cl}^-.$

лирующих средств  
пессе алкилирова  
Частный слу  
акция между зам  
4-аминопентаном,  
или акрихина (с  
Здесь 9-хлор  
средством, реакт  
ного гидроксила  
§ 9. Произво  
ногруппы в произ  
при выработке ди  
Алкилирующ  
метилового спирт  
с соляной кисло  
объяснен образо  
алкилирующего с

Общее же течение



Таким образом  
нием воды, кисло  
берется в неболь  
соли со всем коли  
точно быстро и по  
температу кипения  
Поэтому проце  
ведут с серной ки  
условиях серная  
соляную кислоту,  
Однако с серно  
но работать лишь  
ствием серной кис  
вающий повышен



лирующих средств и используются как промежуточные соединения при процессе алкилирования (см. ниже § 10 и § 15).

Частный случай арилирования аминогруппы представляет собой реакция между замещенным 9-хлоракридином и аммиаком или диэтиламино-4-аминопентаном, проводимая в фенольной среде при производстве риванола или акрихина (см. Восстановление, § 8).

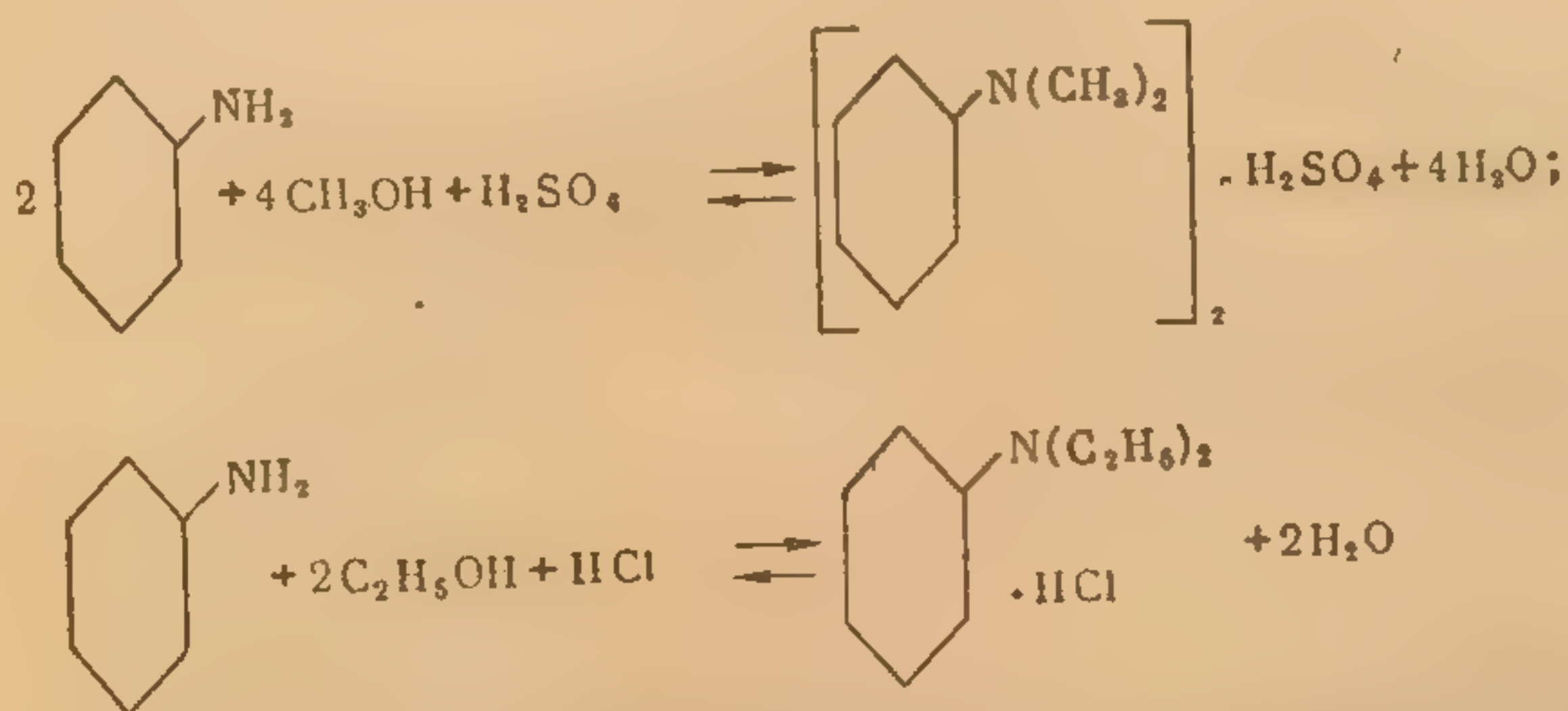
Здесь 9-хлорзамещенный акридин является арилирующей аминогруппу средством, реагирующим с ней после промежуточного арилирования фенольного гидроксила (см. ниже, § 13).

§ 9. Производство диметил- и диэтиланилина. Алкилирование аминогруппы в производстве полупродуктов в больших масштабах применяется при выработке диметил- и диэтиланилина.

Алкилирующими средствами при этих производствах служат смеси метилового спирта с серной кислотой и соответственно этилового спирта с соляной кислотой. Механизм реакции в обоих случаях может быть объяснен образованием промежуточного соединения соответствующего алкилирующего средства, т. е. метилсерной кислоты или хлористого этила:



Общее же течение реакций выражается уравнениями:



Таким образом, процесс алкилирования сопровождается здесь выделением воды, кислота же играет только роль катализатора и практически берется в небольшом количестве, недостаточном даже для образования соли со всем количеством амина. Для того чтобы реакция прошла достаточно быстро и полно, требуется температура, намного превышающая температуру кипения взятых в реакцию спиртов.

Поэтому процесс проводят в автоклавах под давлением. Если работу ведут с серной кислотой, автоклав может быть стальным, так как в этих условиях серная кислота на сталь не действует. Если же применяют соляную кислоту, то необходим эмалированный автоклав.

Однако с серной кислотой в указанных температурных условиях можно работать лишь с метиловым спиртом, так как этиловый спирт под действием серной кислоты частично дегидратируется, образуя этилен, вызывающий повышение давления в автоклаве:





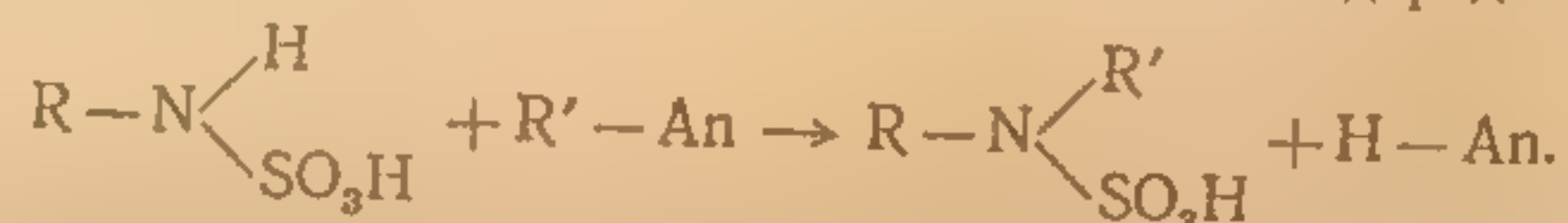
По этой же причине применяемый метиловый спирт должен быть совершенно чистым, в частности, не должен содержать примеси этилового спирта.

Таким образом, производства диметил- и диэтиланилина разнятся между собой не только применяемыми спиртами, но и материалом аппаратуры. В остальной схеме обоих технологических процессов аналогичны.

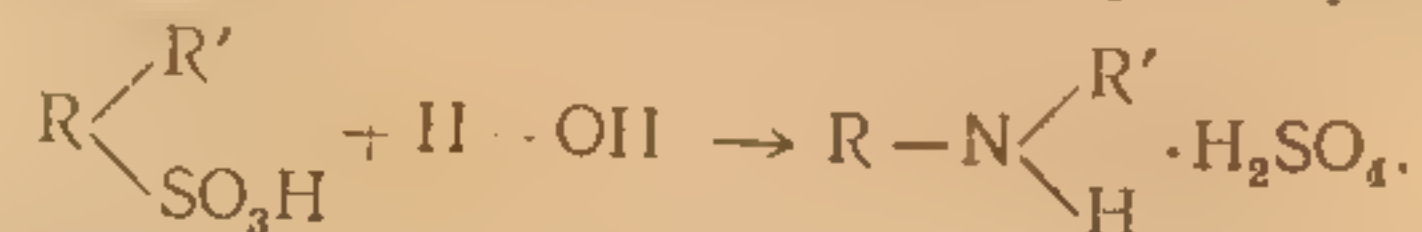
В автоклав загружают равные количества анилина и соответствующего спирта и одну десятую веса кислоты, после чего нагревают смесь до 200—250° в течение 10—15 часов, причем давление в автоклаве повышается до 30 атм. Обогрев осуществляется при помощи металлической (свинцовой) бани, установленной на огневой топке. Затем автоклаву дают несколько остыть и, приоткрыв вентиль, производят отгонку избыточного спирта и воды, пары которых поступают в холодильник. Отогранный водный спирт передается на ректификационную установку для укрепления.

После отгонки спирта и полного спуска давления в автоклав добавляют раствор щелочи. При этом происходит разложение образовавшейся соли диалкиланилина с выделением его в свободном виде, после чего острым паром отгоняют смесь аминов, состоящую из диалкиланилина, непроалкилированного анилина и частично образовавшегося моноалкиланилина. Смесь паров аминов и воды поступает в холодильник, откуда полученный отгон идет в отстойник для разделения. Верхний слой представляет собой смесь аминов, нижний — воду. Разделение амином производят фракционной разгонкой.

§ 10. Получение моноалкиламинов. Для введения в первичную аминогруппу лишь одного алкила, т. е. для получения вторичного или моноалкиламина, необходимо защитить один атом водорода исходной аминогруппы от замещения алкилом. Это может быть достигнуто предварительным ацилированием аминогруппы, т. е. алкилированием ацилированного амина, например, сульфаминовой кислоты, в котором имеется только один свободный и притом весьма реакционноспособный амидный атом водорода:

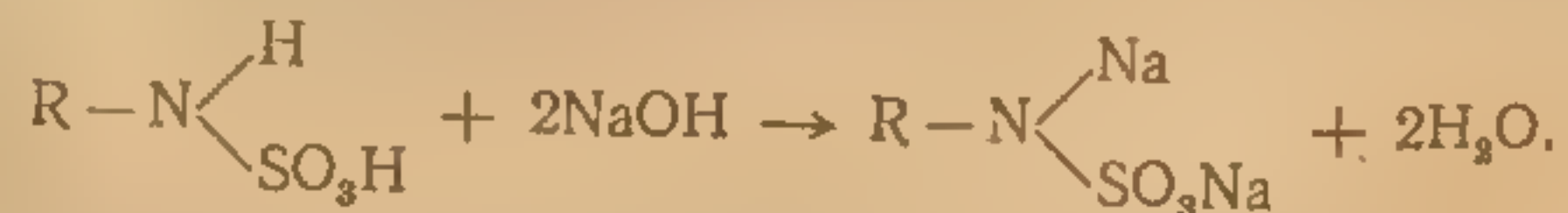


Далее ненужную уже более сульфогруппу (или другой ацил) удаляют гидролизом, нагреванием с водным раствором серной кислоты:



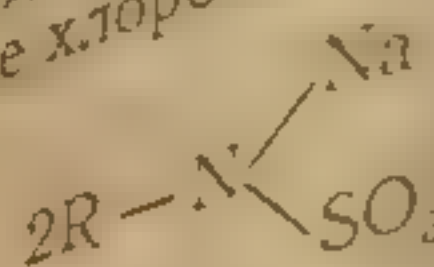
Особенно эффективен этот метод в случае предварительной замены реакционноспособного амидного атома водорода металлом, например, натрием (см. Ацилирование, § 6).

Поскольку амидный атом водорода обладает кислотными свойствами, замещение его натрием достигается действием щелочи; одновременно с этим происходит и нейтрализация сульфаминовой кислоты:

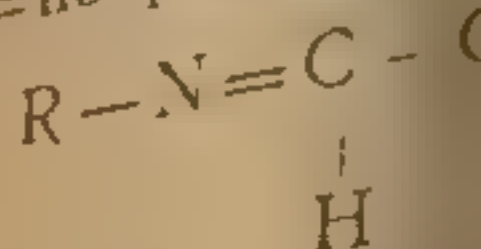


Полученная динатриевая соль может быть алкилирована любым алкилирующим средством в обычных условиях, в том числе и диметилсульфатом с использованием одной метильной группы последнего.

Однако при темп...  
в среде хлорбензола) R

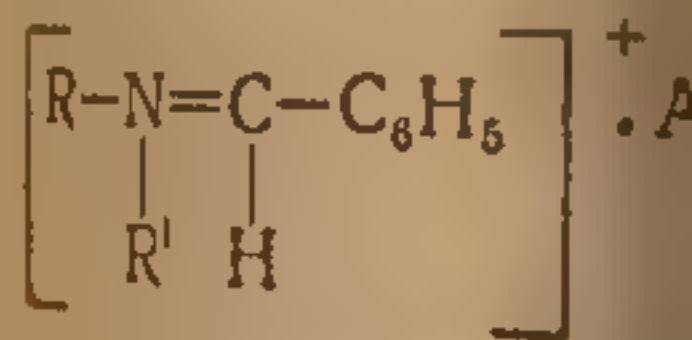


Далее следует ги...  
Аналогично этому...  
группу лишь одного а...  
лирование, § 8) через...  
алкилирующих средств...  
-N=C= по реакции:



Действительное ком...  
нения выражается форм...

Эти четвертичные со...  
с образованием соли вт...  
дегида:



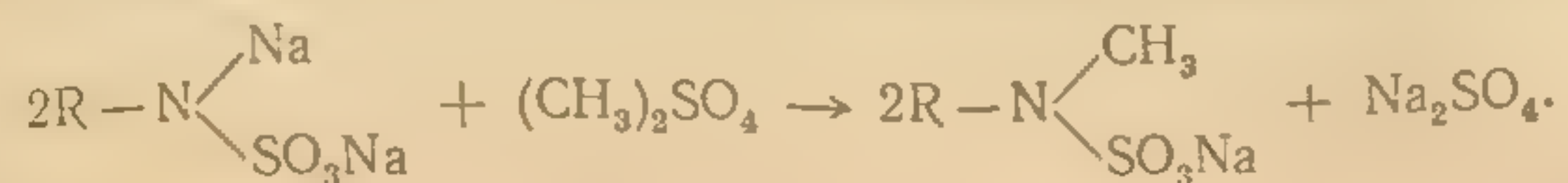
§ 11. Метилирование...  
ных случаях синтеза пре...  
применение обычных а...  
результатов.

Так, например, при...  
антипирине

содержащем одновременно...  
щие средства вызывают с...  
соединений, что снижает...  
Во избежание этого...  
ства смесь формальдегида...  
Происходящая реакц...  
R-NH<sub>2</sub> + 2HCHO

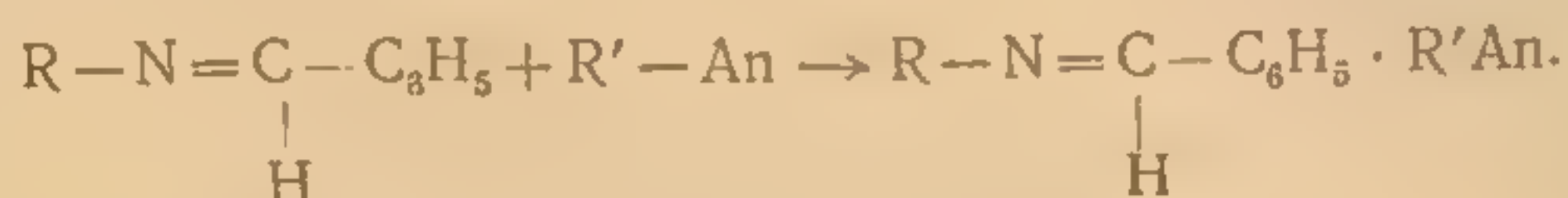


Однако при температуре порядка 100° и в безводной среде (например, в среде хлорбензола) реагируют оба метильных радикала диметилсульфата:

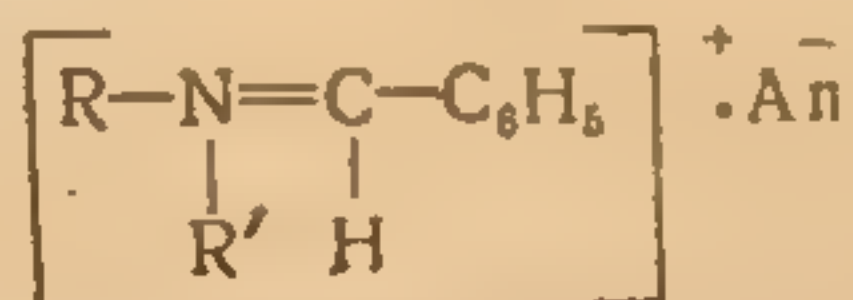


Далее следует гидролиз сульфогруппы обычным методом.

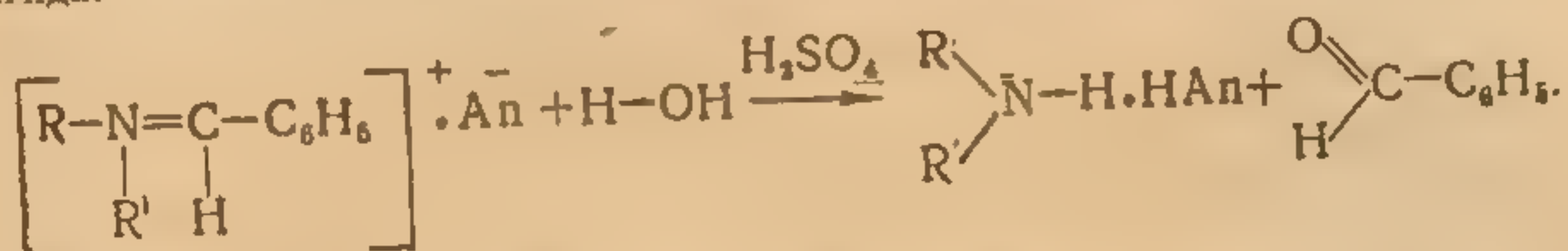
Аналогично этому можно осуществить введение в первичную аминогруппу лишь одного алкила при помощи бензиледеновой защиты (см. Ацилирование, § 8) через четвертичное соединение, образующееся при действии алкилирующих средств на третичный атом азота азометиновой группы  $-N=C=$  по реакции:



Действительное комплексное строение полученного четвертичного соединения выражается формулой:

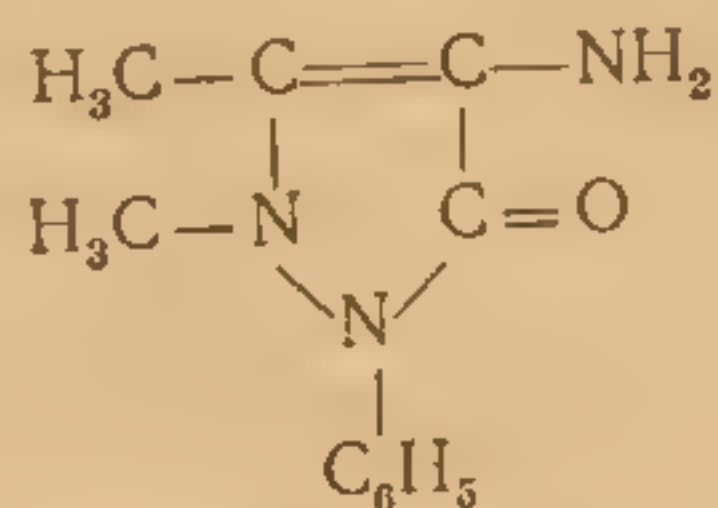


Эти четвертичные соединения при нагревании с кислотами гидролизуются с образованием соли вторичного амина и регенерацией молекулы бензальдегида:



§ 11. Метилирование формальдегидом с муравьиной кислотой. В отдельных случаях синтеза препаратов, содержащих алкилированную аминогруппу, применение обычных алкилирующих средств не дает благоприятных результатов.

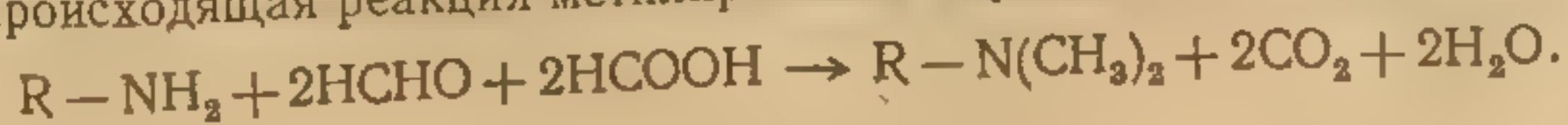
Так, например, при метилировании первичной аминогруппы в антипирине



содержащем одновременно две третичные аминогруппы, обычные метилирующие средства вызывают образование значительных количеств четвертичных соединений, что снижает выход требуемого продукта.

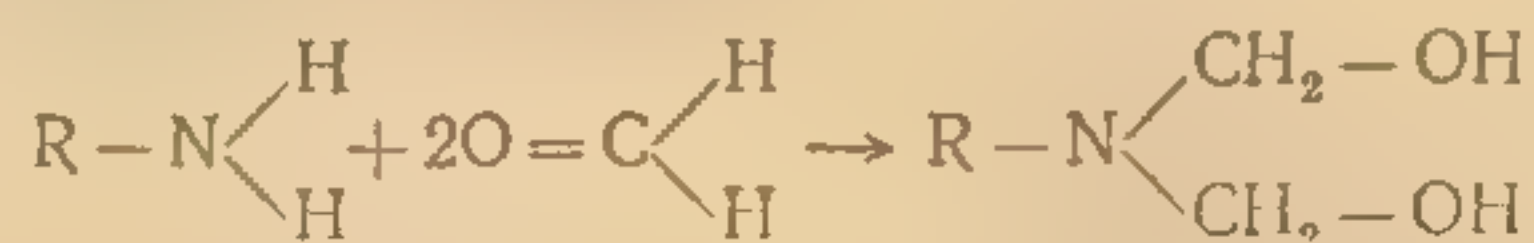
Во избежание этого здесь применяется в качестве метилирующего средства смесь формальдегида (в виде 40% формалина) с муравьиной кислотой.

Происходящая реакция метилирования выражается общим уравнением:

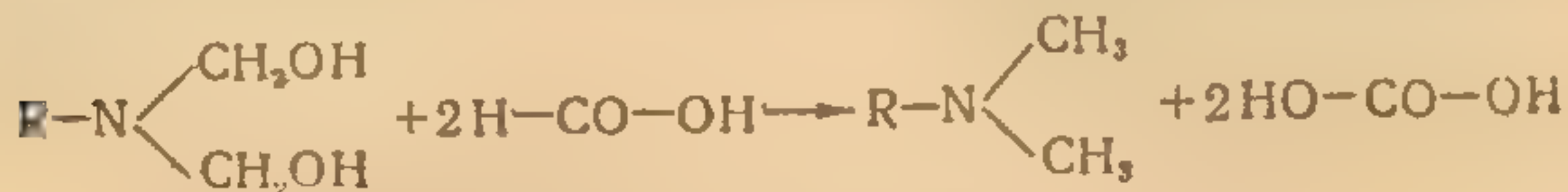




Механизм этой реакции может быть объяснен следующим образом. Сначала происходит присоединение формальдегида к первичной аминогруппе за счет разрыва двойной связи карбонильной группы с образованием диоксиметильного соединения:



Диоксиметильное соединение восстанавливается муравьиной кислотой в диметильное, причем муравьиная кислота окисляется до угольной кислоты:



Получившаяся угольная кислота разлагается на углекислый газ и воду.

§ 12. Алкилирование спиртового гидроксила. При алкилировании спиртового гидроксила получаются простые эфиры, образование которых можно представить как результат дегидратации двух молекул спирта:



Таким водоотнимающим средством с давних времен считалась серная кислота, при участии которой проводилась реакция, почему за диэтиловым эфиром и установилось неправильное название «серного».

В действительности же образование простого эфира при нагревании спирта с серной кислотой протекает, как показал Вильямсон (1851), в две самостоятельные фазы.

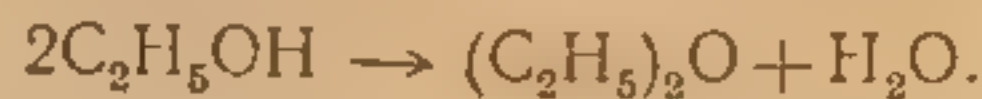
При получении, например, диэтилового эфира (служащий для этого эфиризатор изображен на рис. 40) спирт реагирует сначала с серной кислотой, причем образуется этилсерная кислота и выделяется молекула воды:



Затем полученная этилсерная кислота при наличии избытка спирта в реакционной массе действует алкилирующе на вторую молекулу спирта, причем образуется молекула диэтилового эфира, а серная кислота регенерируется:



Поэтому общее уравнение реакции образования простого эфира из спирта можно составить и без участия серной кислоты, которая в этом процессе играет роль катализатора:



Для того чтобы эта реакция шла до конца, необходимо удалять реакционную воду отгонкой с тем, чтобы она не разлагала промежуточно образующуюся этилсерную кислоту.

§ 13. Алкилирование фенольного гидроксила. При алкилировании фенольного гидроксила также образуются простые эфиры, причем в технологии полупродуктов имеют значение лишь жирноароматические эфиры

строения:  $Ar-O-$   
является арилом

Образование  
фенольного гидро  
Обычно эти соеди  
носят общее назв  
содержащих алко

Алкоксисоедин  
например, непосред  
фенольного гидро

$Ar-OH + R-Ar$

где  $R-Ar$  предст

алкилирующих ср

В этом случае

шей кислоты реа

де или применяют

лят. При этом, в э

алкилирующего ср

логеноводородной,

кислоты:

$Ar-ONa + R-Ar$

Однако общим

тических алкокси

в технологии полу

штабах, является

хлорпроизводных

алкоголиз (см.

причем реакция ал

схеме:

$Ar-Cl + R-OH$

В этом уравнен

щее средство, дейс

Более подробн

графе.

К процессам а

стого эфира относ

лирование, § 2, В

ства безводного ра

динами.

Здесь арилир

являющийся как б

кислоты.

Эти не выделя

представляют собо

группы.

§ 14. Производ

было указано (см. Г

тическое ядро пут

соких температур и

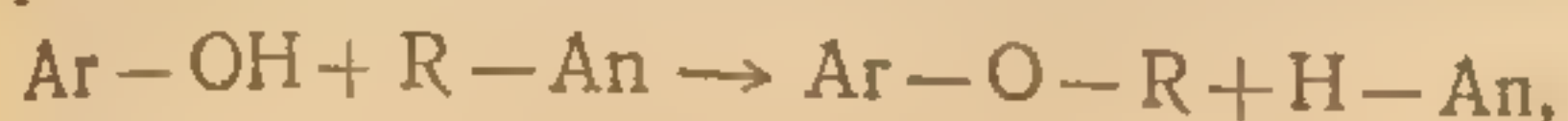
весьма прочен и м



строения:  $Ar-O-R$ , т. е. такие, в которых лишь один из радикалов является арилом (с различными заместителями), а другой алкилом.

Образование такого эфира может произойти как при алкилировании фенольного гидроксидла, так и при арилировании спиртового гидроксидла. Обычно эти соединения рассматриваются как продукты алкилирования и носят общее название алкоксисоединений, т. е. содержащих алкоксигруппу.

Алкоксисоединения могут быть получены, например, непосредственным алкилированием фенольного гидроксидла по схеме:



где  $R-An$  представляет собой одно из общих алкилирующих средств.

В этом случае для связывания выделившейся кислоты реакцию ведут в щелочной среде или применяют не свободный фенол, а фенолят. При этом, в зависимости от примененного алкилирующего средства, образуется соль галогеноводородной, серной или бензолсульфокислоты:



Однако общим методом получения ароматических алкоксисоединений, применяемым в технологии полупродуктов в широких масштабах, является омыление ароматических хлорпроизводных спиртовой щелочью, т. е. алкоголиз (см. Гидроксилирование, § 2), причем реакция алкилирования протекает по схеме:



В этом уравнении хлористый арил можно рассматривать как арилирующее средство, действующее на спиртовой гидроксил.

Более подробно этот процесс будет рассмотрен в следующем параграфе.

К процессам арилирования с образованием чисто ароматического простого эфира относятся и образования производных акридина (см. Гидроксилирование, § 2, Восстановление, § 8), которые получают при взаимодействии безводного расплавленного фенола с сухими 9-хлорзамещенными акридинами.

Здесь арилирующим средством служит замещенный 9-хлоракридин, являющийся как бы сложным эфиром 9-оксиакридина и хлористоводородной кислоты.

Эти не выделяемые в индивидуальном состоянии феноксисоединения представляют собой промежуточные продукты при арилировании аминоксисоединений.

§ 14. Производство пара-нитроанизола и пара-нитрофенетолла. Ранее было указано (см. Гидроксилирование, § 2), что введение гидроксидла в ароматическое ядро путем гидролиза хлорпроизводных требует применения высоких температур и давлений вследствие того, что хлор в ароматическом ядре весьма прочен и малоподвижен.

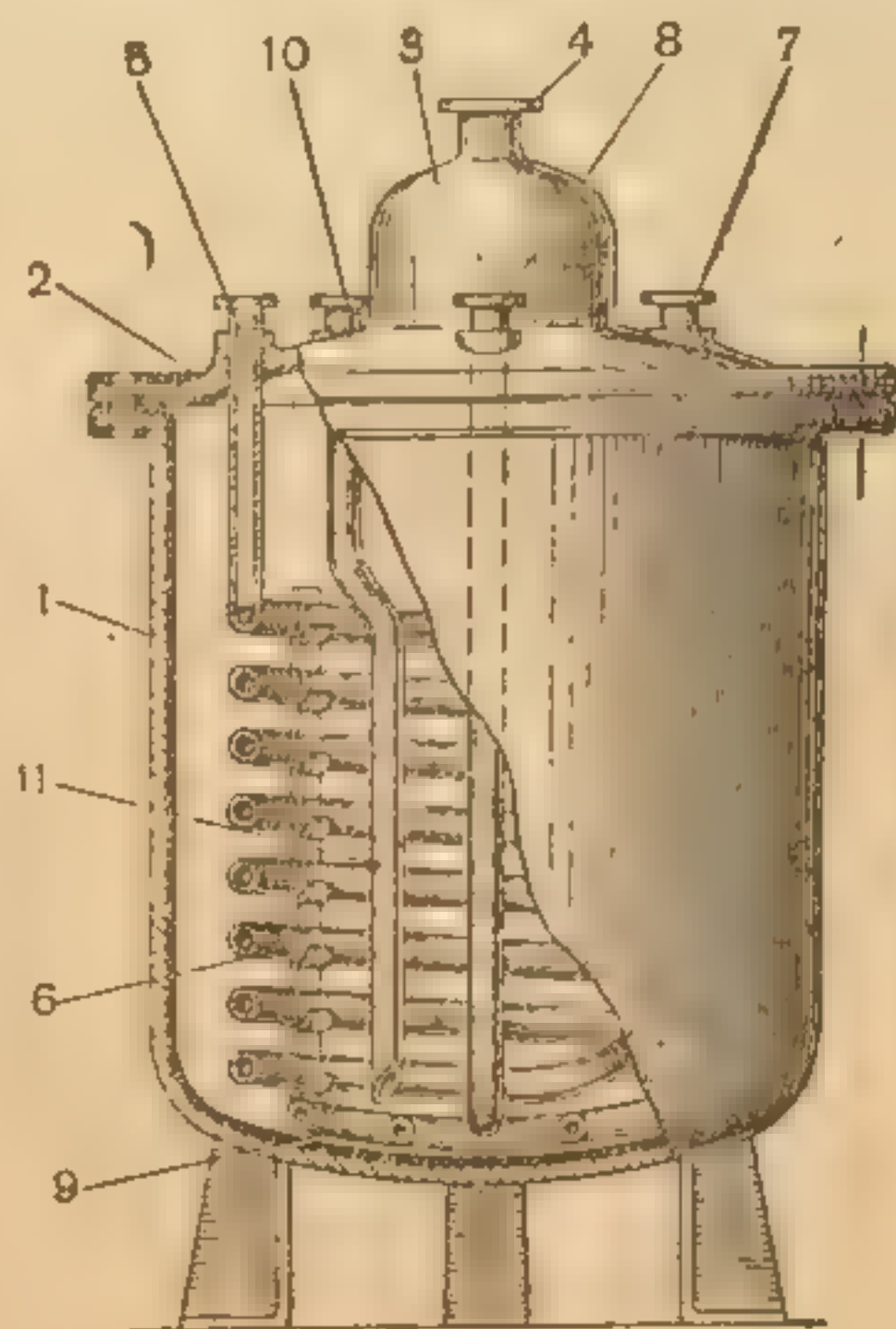


Рис. 40. Эфиризатор для получения диэтилового эфира.

1—стальной оцинкованный корпус; 2—стальная оцинкованная крышка; 3—колпак-брызгоуловитель; 4—штуцер для отвода паров; 5—штуцер для ввода греющего пара; 6—свинцовый змеевик для обогрева; 7—штуцер для отвода конденсата; 8—штуцер для подачи спирта; 9—барботер; 10—штуцер для загрузки олеума; 11—труба для заполнения и выгрузки.

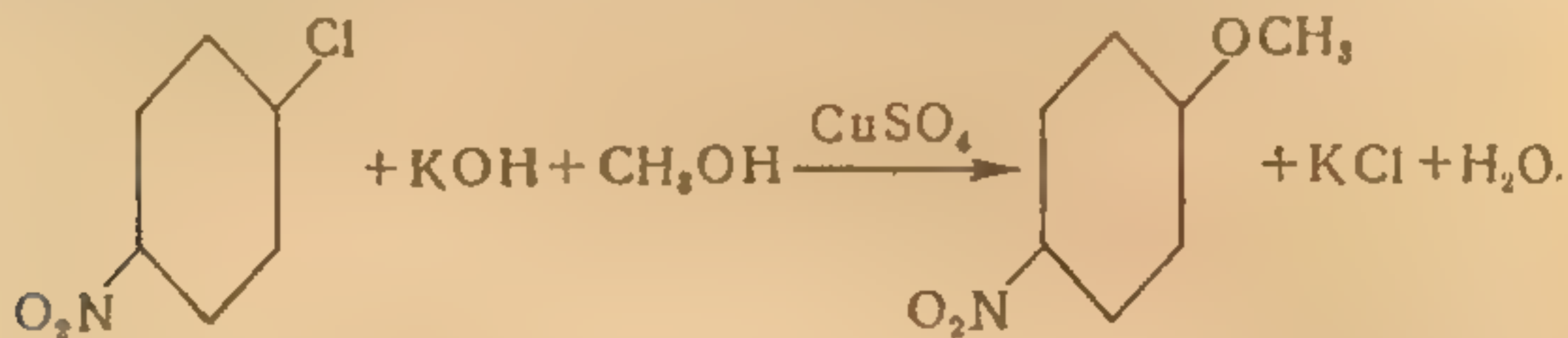


Однако реакция замены хлора гидроксилом протекает значительно легче в случае наличия в пара- или орто-положении заместителя второго рода—нитрогруппы или сульфогруппы (см. Галогенирование, § 4).

Если же при этом вести омыление не водным, а спиртовым раствором щелочи, то происходит алкоголиз и, в зависимости от применяемого спирта, хлор замещается той или иной алкоксигруппой, т. е. происходит арилирование спирта. В присутствии медного купороса как катализатора реакция идет легко и без применения высокой температуры.

В таком оформлении алкоголиз ароматических хлорзамещенных является общим методом получения алкоксисоединений и представляет интерес для химико-фармацевтической промышленности в отношении производства пара-нитроанизола и пара-нитрофенола, исходных веществ для синтеза ряда лекарственных препаратов.

Сырьем для получения этих полупродуктов является пара-нитрохлорбензол, который при обработке спиртовым раствором щелочи в присутствии медного купороса (как катализатора) дает, в зависимости от того, какой взят спирт (метиловый или этиловый), пара-нитроанизол или пара-нитрофенетол:



В качестве щелочи удобнее применять лучше растворимое в спирте едкое кали, из тех же соображений катализатор применяют в форме комплексного соединения медного купороса с глицерином.

Предварительно готовят 25% спиртовой раствор щелочи, нагревая твердую щелочь со спиртом при температуре кипения в аппарате, снабженном обратным холодильником (рис. 41). Полученному раствору дают отстояться от нерастворимых в спирте карбонатов и хлоридов.

Катализатор готовят смешиванием концентрированного водного раствора медного купороса ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) с глицерином при нагревании до  $60-65^\circ$  и последующим добавлением спиртового раствора щелочи. Количество взятого для приготовления катализатора медного купороса составляет около 10% от загружаемого пара-нитрохлорбензола.

Затем в аппарате с мешалкой, рубашкой и обратным холодильником растворяют пара-нитрохлорбензол (температура плавления  $82^{\circ}$ ) в соответствующем спирте (метиловом—при производстве нитроанизола или в этиловом—при производстве нитрофенетола) при нагревании до  $50-60^{\circ}$  и приливают рассчитанное количество прозрачного спиртового раствора щелочи, приготовленного на том же спирте, после чего добавляют катализатор.

Реакционную массу нагревают при работающем обратном холодильнике до кипения в течение 8 часов. Затем переключают обратный холодильник на прямой и отгоняют избыточный водный спирт, который направляют на укрепление.

К остатку после отгонки спирта добавляют воду при нагревании до температуры не ниже 60° (температуры плавления пара-нитроанизола и паранитрофенетола близки между собой и составляют для чистых продуктов соответственно 54° и 60°); хлористый калий при этом растворяется. Затем жидкую массу направляют по обогреваемому трубопроводу в кристаллизатор.

тр. После охлаждения  
от воды и отмывки от  
в бочкх.

§ 15. Алкилирование  
групы. Особым случаем  
алкилирование его при  
б.е.е. сохранить без изм.

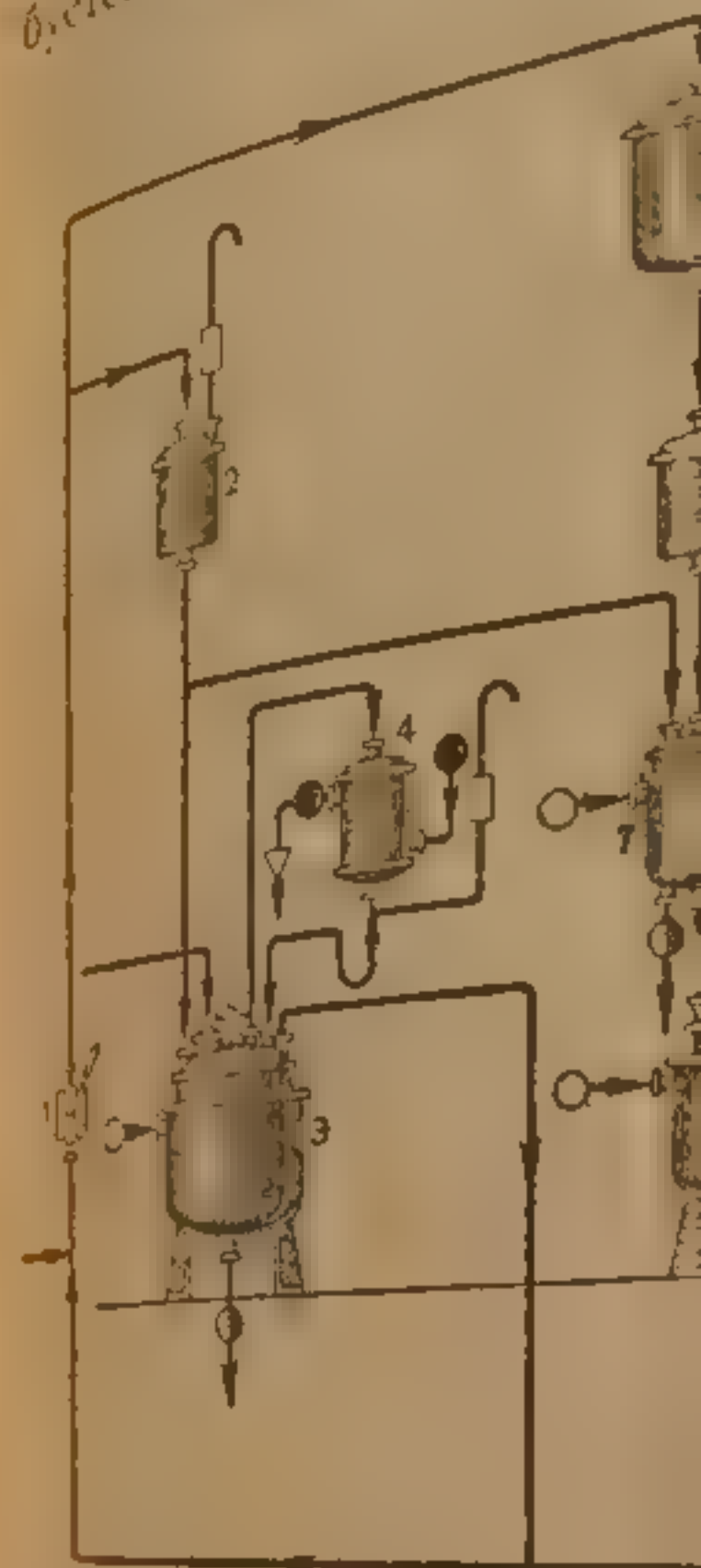
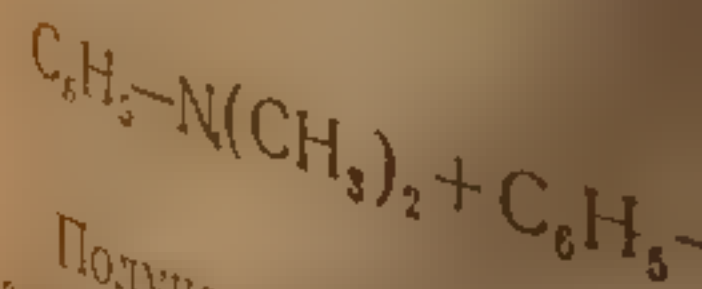


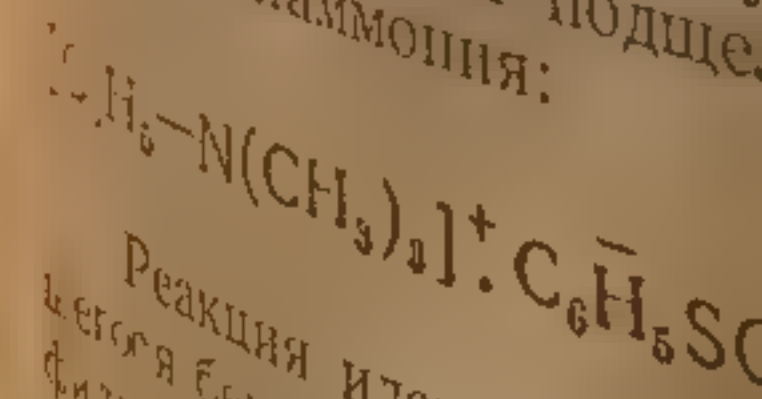
Рис. 41. Сх

1—ручной насос; 2—мерник для  
3—сборник спиртового раствора  
приготовления катализатора; 8—  
дат. 11—центрифуга; 12—приемни-  
фиксационная колонна; 15—дед

Такой случай имеет место с метилэфирами морфина, содержащими аминогруппу. Здесь в качестве метилэфира используется метилэфирами соединениями: т.е. метилэфирами:



Полученный бензолсу-  
ратуре переводят подде-  
тетрафениламмония:



Реакция идет до конца  
и ее бензолсульфоната  
фильтруется.



тор. После охлаждения массу передают на центрифугу для отделения от воды и отмывки от щелочи и хлорида калия, после чего фасуют в бочки.

§ 15. Алкилирование фенольного гидроксила в присутствии аминогруппы. Особым случаем алкилирования фенольного гидроксила является алкилирование его при наличии в молекуле аминогруппы, которую требуется сохранить без изменения.

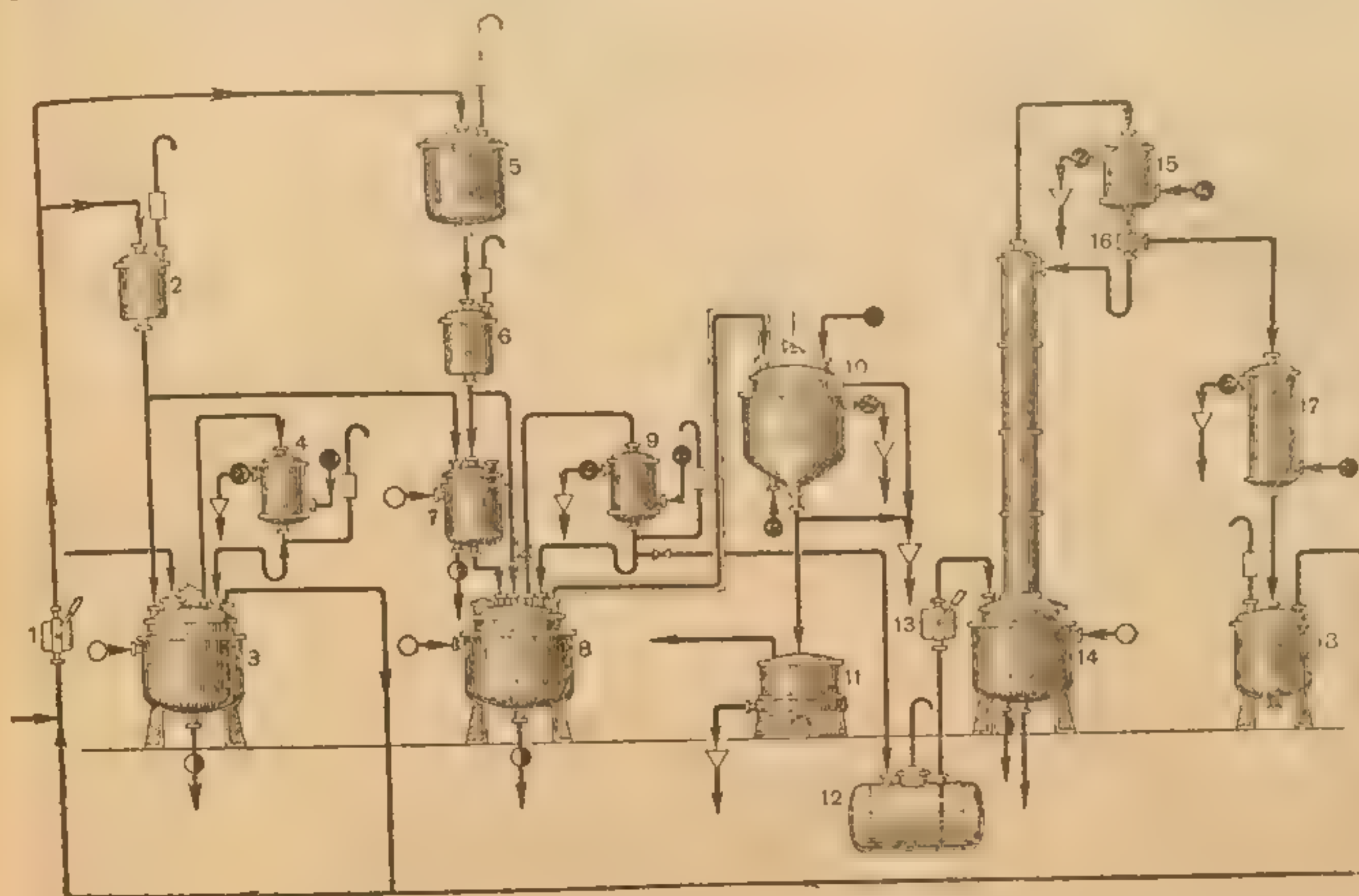
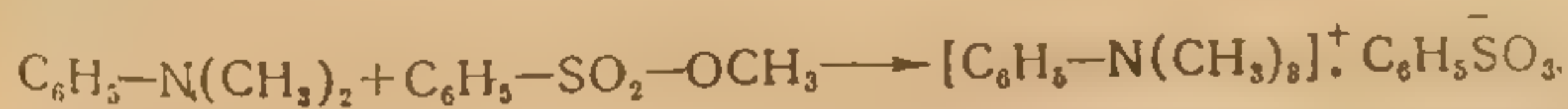


Рис. 41. Схема производства пара-нитроанизола.

1—ручной насос; 2—мерник для метанола; 3—растворитель щелочи; 4—обратный холодильник; 5—сборник спиртового раствора щелочи; 6—мерник для раствора щелочи; 7—аппарат для приготовления катализатора; 8—метоксилятор; 9—обратный холодильник; 10—промывной аппарат; 11—центрифуга; 12—приемник для водно-спиртового отгона; 13—ручной насос; 14—ректификационная колонна; 15—дефлегматор; 16—разделитель; 17—конденсатор; 18—приемник.

Такой случай имеет место в производстве кодеина, являющегося метиловым эфиром морфина, содержащего, помимо фенольного гидроксила, третичную аминогруппу.

Здесь в качестве метилирующего средства пользуются четвертичным аммониевым соединением метилового эфира бензолсульфокислоты с диметиланилином:



Полученный бензолсульфонат триметилфениламмония в спиртовом растворе переводят подщелачиванием едкой щелочью в гидрат окиси триметилфениламмония:



Реакция идет до конца благодаря нерастворимости в спирте образующегося бензолсульфоната калия (см. § 8), который выпадает в осадок и отфильтровывается.



Взаимодействие спиртового раствора гидрата окиси триметилфениламмония с подлежащим метилированию фенолятом выражается уравнением:



Таким образом, диметиланилин, взятый первоначально в реакцию, снова регенерируется.

При алкилировании таким методом веществ, содержащих наравне с фенольным гидроксидом еще и аминогруппу, последняя не изменяется.

Производственный метод получения бензолсульфоната триметилфениламмония состоит в приготовлении смеси эквимолекулярных количеств метилового эфира бензолсульфокислоты и диметиланилина при легком нагревании. При этом наступает бурная реакция, сопровождающаяся большим выделением тепла. Полученное четвертичное соединение (бензолсульфонат триметилфениламмония) при охлаждении закристаллизовывается (температура плавления 160—161°) и может сохраняться в твердом виде в течение неопределенного времени.

Перед проведением метилирования требуемое количество бензолсульфоната триметилфениламмония растворяют в спирте и обрабатывают спиртовым раствором калийной щелочи. Выпавшую калийную соль бензолсульфокислоты отфильтровывают, а спиртовой раствор гидрата триметилфениламмония применяют в качестве метилирующего средства.

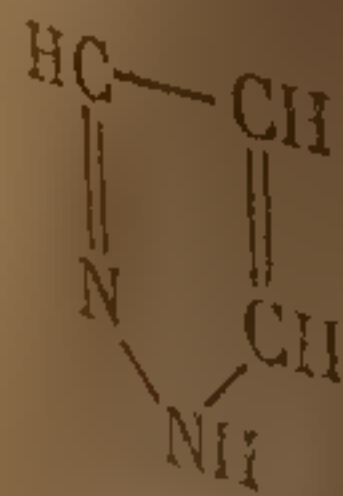
#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что называется алкилированием.
2. Какие продукты получают при алкилировании.
3. Какие соединения являются алкилирующими средствами.
4. Какие галогенопроизводные применяются в качестве алкилирующих средств.
5. Как получается хлористый этил.
6. Как получается бромистый этил.
7. Как получают алкилсерные кислоты.
8. Как реагирует диметилсульфат в различных условиях.
9. Что является противоядием при работе с диметилсульфатом.
10. Как получается метиловый эфир бензолсульфокислоты.
11. Как получается эфир диэтилмалоновой кислоты.
12. Как протекает реакция алкилирования аминов и какие продукты при этом получаются.
13. Что такое четвертичные соединения, каковы их свойства и строение.
14. С какой целью получают четвертичные соединения.
15. Какова технология производства диметил- и диэтиланилина.
16. Каковы методы получения моноалкиламинов.
17. Как производится метилирование помощью формальдегида и муравьиной кислоты.
18. Опишите производства диэтилового эфира.
19. Каковы методы алкилирования фенольного гидроксила.
20. Опишите производство пара-нитроанизола и пара-нитрофенетола из пара-нитрохлорбензола.
21. Каким образом производится алкилирование фенольной гидроксильной группы при наличии аминогруппы.

#### КОНДЕ

§ 1. Конденсации. Образование вещества с меньшим числом молекул, происходящее из большего числа молекул. Часто конденсацией называют образование более сложной молекулы из двух или более простых. Например, «конденсация» гидрохлорида с амином дает более сложное вещество, которое превращено в исходные вещества.

С большим основанием конденсация, при которой образуются соединения, как, например, в случае синтеза нового вещества при разнообразии исходных веществ. Такого рода процессы имеют большое значение для синтеза важнейших соединений, таких как пирозоловый, хинин и др.



Пирозол

Для соединений, относящихся к получению (см. Алкилирование, § 12) химия и технология



## ГЛАВА X

### КОНДЕНСАЦИИ И ПЕРЕГРУППИРОВКИ

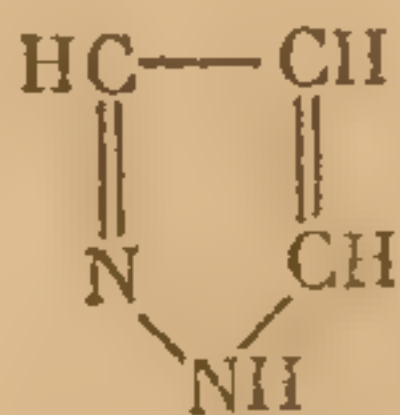
§ 1. Конденсации. Конденсацией (в химическом смысле) называется образование вещества с новыми углеродными связями или образование гетероцикла, происходящее в результате соединения между собой двух (или большего числа) более простых молекул.

Часто конденсацией неправильно называют реакции образования лишь более сложной молекулы в результате взаимодействия более простых. Сюда относятся главным образом многочисленные случаи ацилирования: например, «конденсация» малонового эфира с мочевиной, «конденсация» сульфохлорида с амином и т. п. Однако, хотя при этих реакциях и образуется более сложное по строению вещество, оно легко может быть превращено в исходные компоненты.

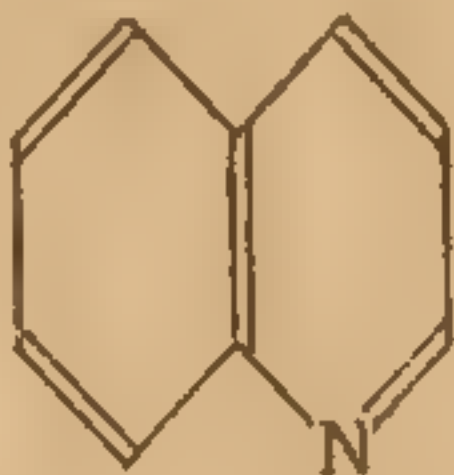
С большим основанием могут называться конденсацией реакции алкилирования, при которых образуется устойчивый скелет более сложного строения, как, например, при «конденсации» ядра акрихина с цепочкой. Но и здесь в получаемых продуктах алкилирования, как бы ни были они сложны, всегда легко установить строение первоначально взятых исходных молекул, из которых одна как бы служит заместителем для другой.

Таким образом, конденсация представляет собой самостоятельный процесс синтеза нового вещества, сохраняющего свою скелетную конфигурацию при разнообразных дальнейших химических превращениях.

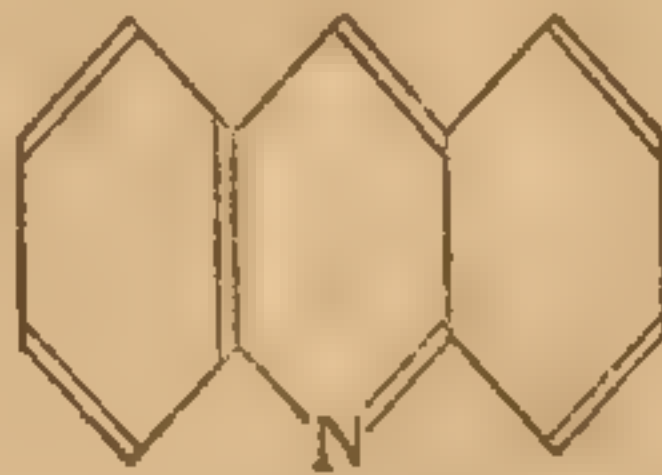
Такого рода процессами являются, например, конденсации, приводящие к синтезу важнейших химико-фармацевтических препаратов, содержащих пиразоловый, хинолиновый и акридиновый циклы:



Пиразол



Хинолин



Акридин

Для соединений алифатического ряда рассмотрим конденсацию, ведущую к получению ацетоуксусного эфира  $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{COOC}_2\text{H}_5$  (см. Ацилирование, § 5), также являющегося важным полупродуктом химико-фармацевтической промышленности.

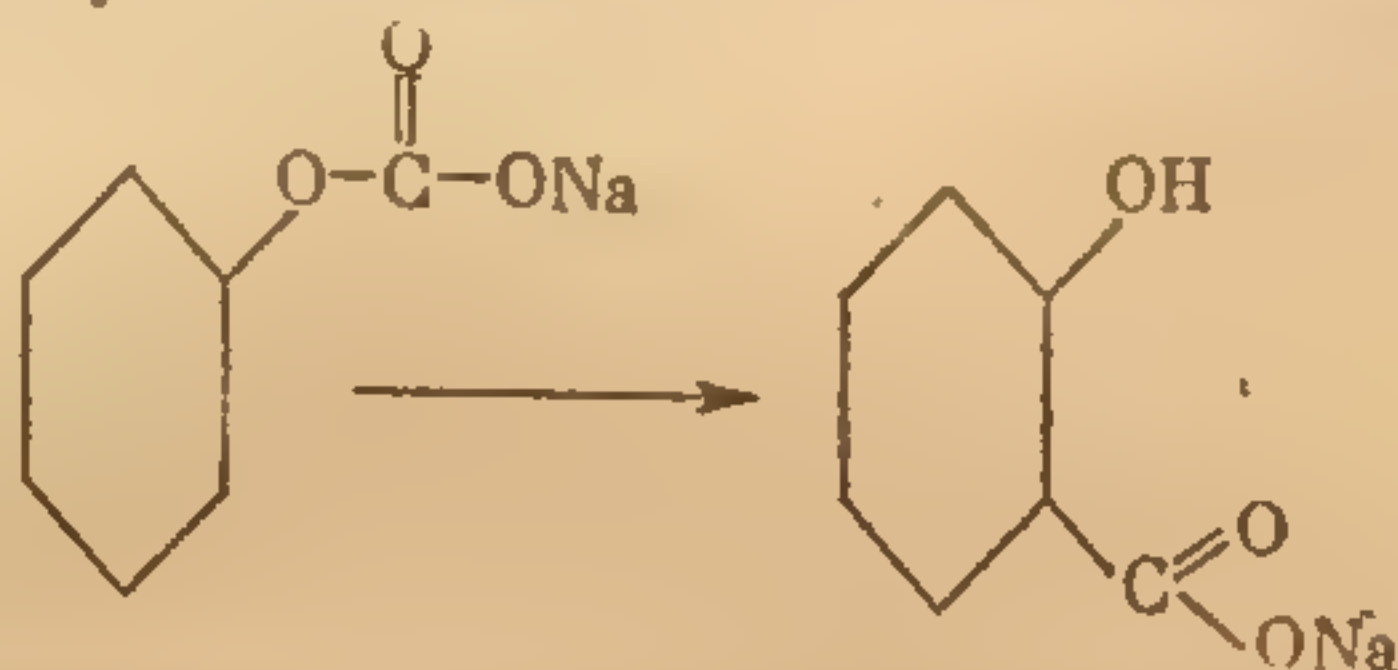


§ 2. Перегруппировки. Обычно при конденсации происходит выделение молекулы простейшего вещества—воды, спирта, галогеноводорода и др., за счет чего и возникают новые углеродные связи или гетероциклы.

Но иногда новый скелет образуется лишь за счет изменения порядка соединения между собой атомов, уже имевшихся в исходной молекуле.

Такая внутримолекулярная конденсация приводит к соединению, изомерному исходному, и называется перегруппировкой.

В качестве примера перегруппировки может служить получение салициловой кислоты в результате перегруппировки натриевой соли кислого фенилового эфира угольной кислоты:



§ 3. Конденсирующие средства. Процессы конденсации происходят иногда в результате простого смешения исходных реагентов при соответствующей температуре. Чаще они идут в присутствии специально добавляемых конденсирующих средств.

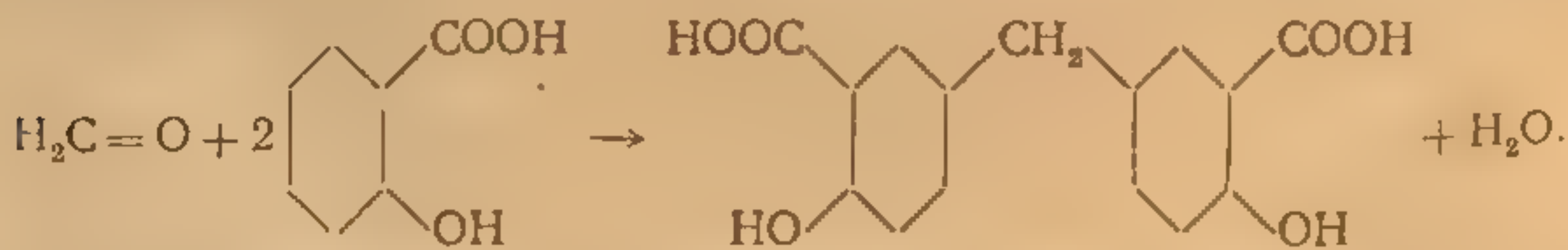
Характер действия конденсирующих средств различен. Они могут сами принимать участие в реакции, но могут служить и катализаторами. Иногда они нужны лишь для создания необходимой (кислотной или щелочной) реакции среды.

Обычно конденсирующие средства прибавляют для облегчения отделения элементарной молекулы—побочного продукта почти всякой конденсации.

Так, окислители облегчают удаление атомов водорода в виде  $H_2O$ , водоотнимающие средства способствуют образованию воды за счет атомов водорода и кислорода конденсирующихся молекул, наличие щелочи способствует отделению молекулы галогеноводорода и т. п.

§ 4. Примеры реакций конденсации. Приводим несколько примеров важнейших реакций конденсации, сгруппированных по характеру выделяющихся молекул.

Реакции с выделением воды. Простейшим примером конденсации с выделением молекулы воды может служить конденсация формальдегида с двумя молекулами салициловой кислоты, приводящая к образованию дифенилметанового производного, называемого метиленбис-салициловой кислотой:



Как видно, карбонильный атом кислорода образует молекулу воды за счет соединения с двумя подвижными атомами водорода ядра, стоящими в пара-положении к гидроксилу и в мета-положении к карбоксилу (см. Галогенирование, § 4).

Реакцию проводят в среде соляной кислоты (которая здесь является конденсирующим средством, создавая наличие  $H^+$ -ионов) действием на

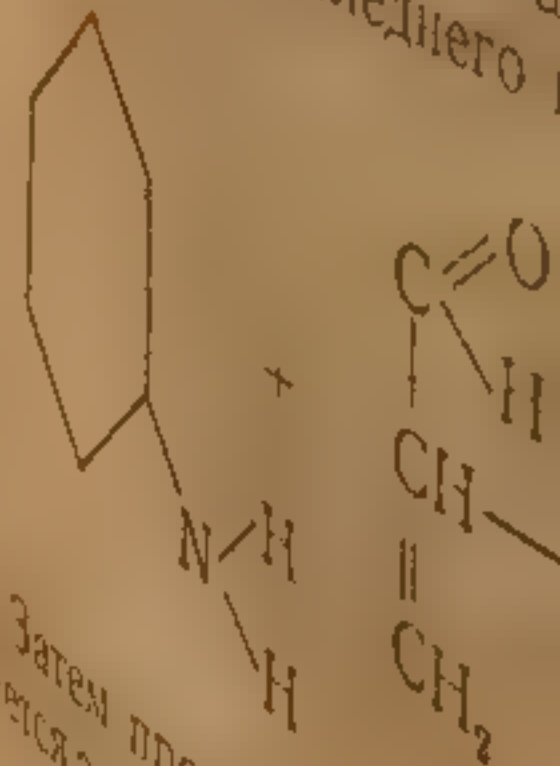
сублимированную салициловую кислоту до  $75^\circ$  в течение 2 ч. Затем реакцию продолжают в течение 2 ч. Пример: для сублимирования салициловой кислоты может служить 2-метил-4-хлорфенол.



Рис. 42. Схема производства салициловой кислоты.

1—реактор, 2—термометр для измерения температуры, 3—конденсатор, 4—емкость для приема продукта, 5—насос.

Эта реакция состоит в конденсации салициловой кислоты с формальдегидом в среде концентрированной соляной кислоты. Реакция идет при  $75^\circ$ . Сначала возникает связь азота с ароматическим ядром, а затем азот соединяется с карбонильным атомом последнего.



2. Затем происходит отщепление воды за счет карбонильного атома.



сублимированную салициловую кислоту 40% формалином при нагревании до 75° в течение 2 часов (рис. 42).

Затем реакционную массу охлаждают, выпавшую в осадок метиленбиссалициловую кислоту отфильтровывают и отмывают водой от соляной кислоты.

Примером более сложной конденсации с выделением двух молекул воды может служить реакция, являющаяся общим методом образования хинолинового цикла.

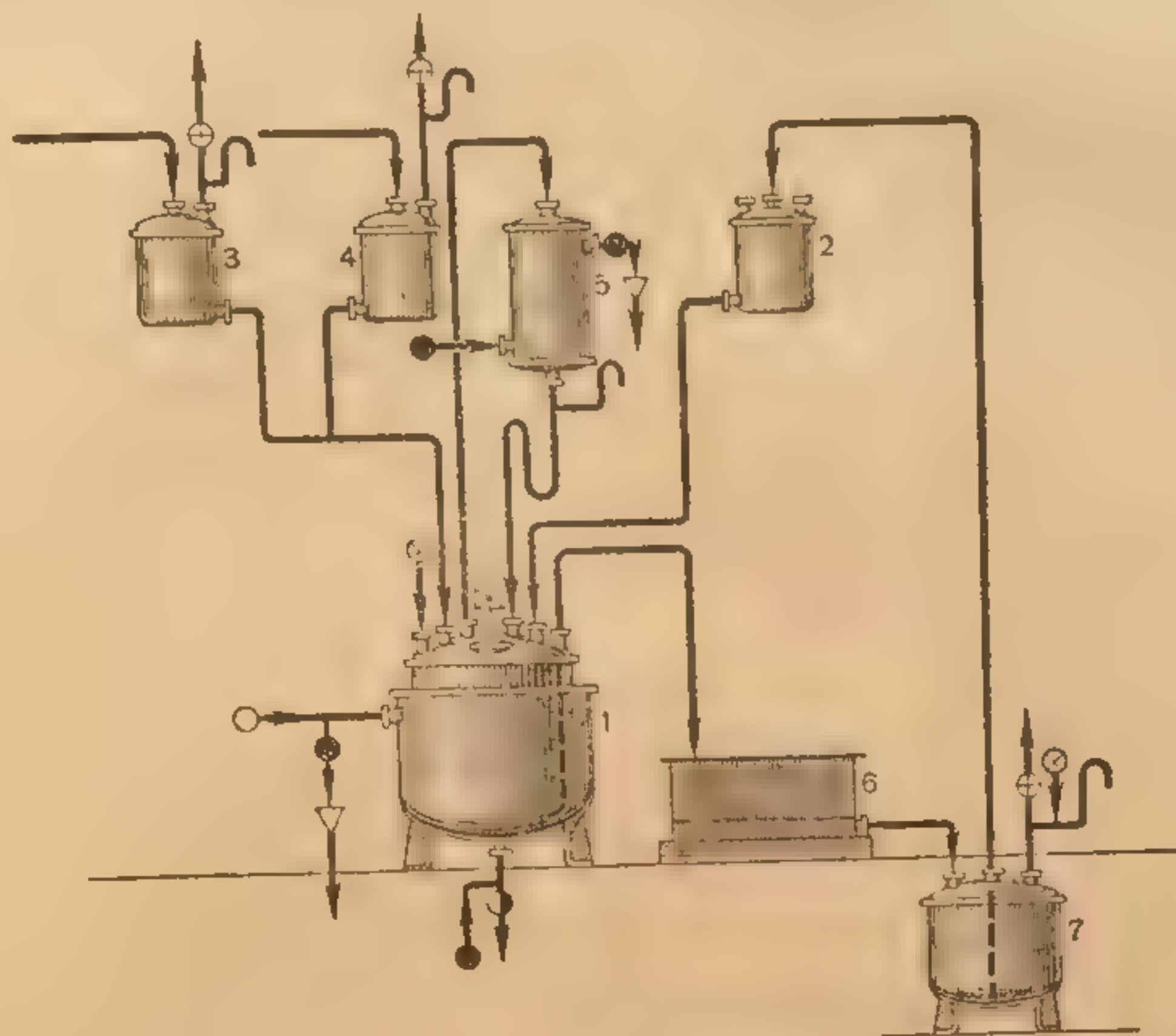
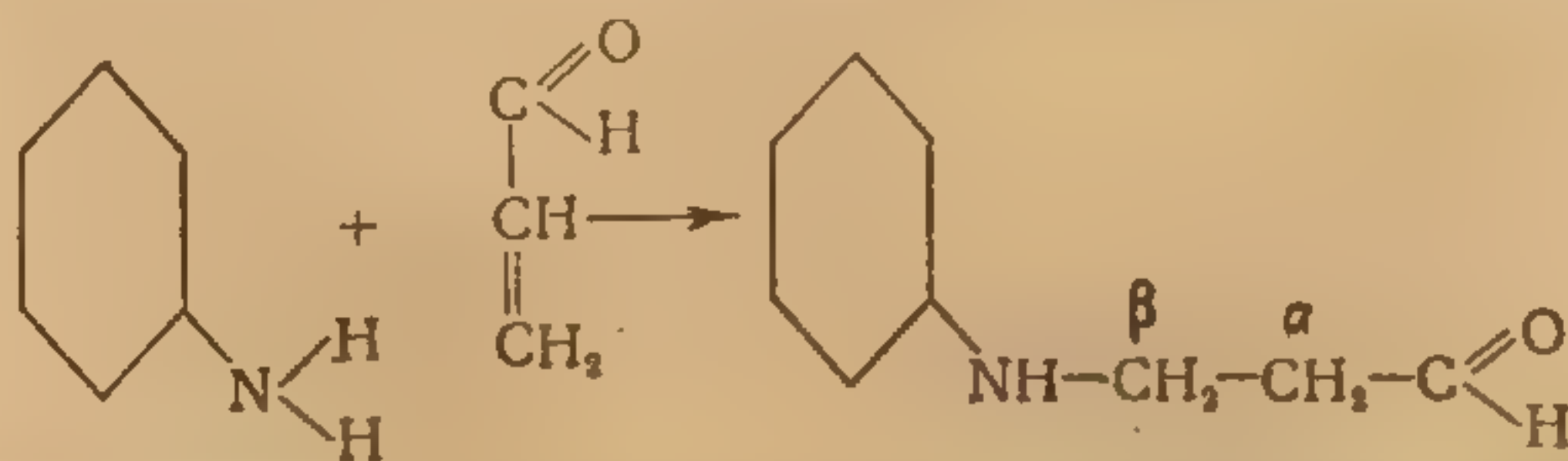


Рис. 42. Схема производства метиленбиссалициловой кислоты.

1—реактор; 2—мерник для воды или маточника; 3—мерник для соляной кислоты; 4—мерник для формалина; 5—обратный холодильник; 6—вакуум-фильтр; 7—насос.

Эта реакция состоит в конденсации первичного ароматического амина с акролеином в среде концентрированной серной кислоты и в присутствии окислителя. Реакция идет при нагревании до 105—110° и протекает в две фазы.

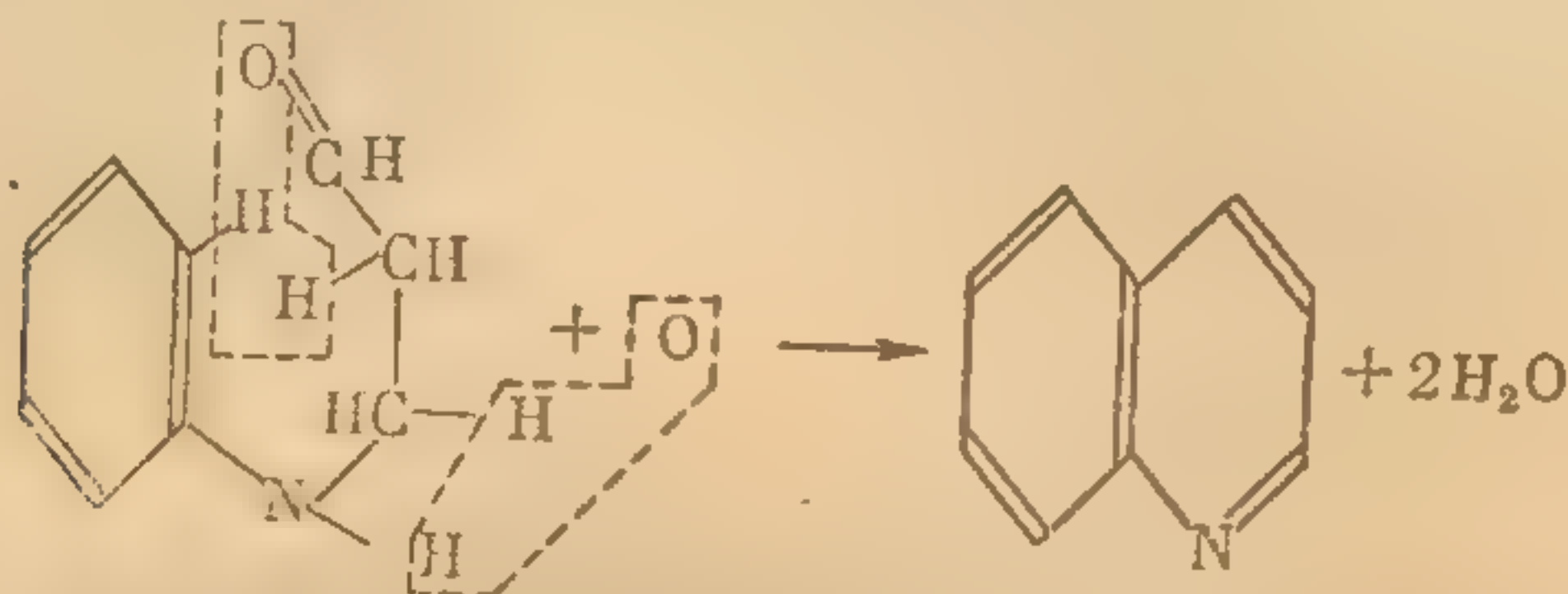
1. Сначала возникает связь между атомом углерода метиленовой группы акролеина и атомом азота амина за счет перегруппировки одного из водородных атомов последнего и насыщения двойной связи:



2. Затем происходит отщепление двух молекул воды, одна из которых образуется за счет карбонильного кислорода, орто-водородного атома фениль-



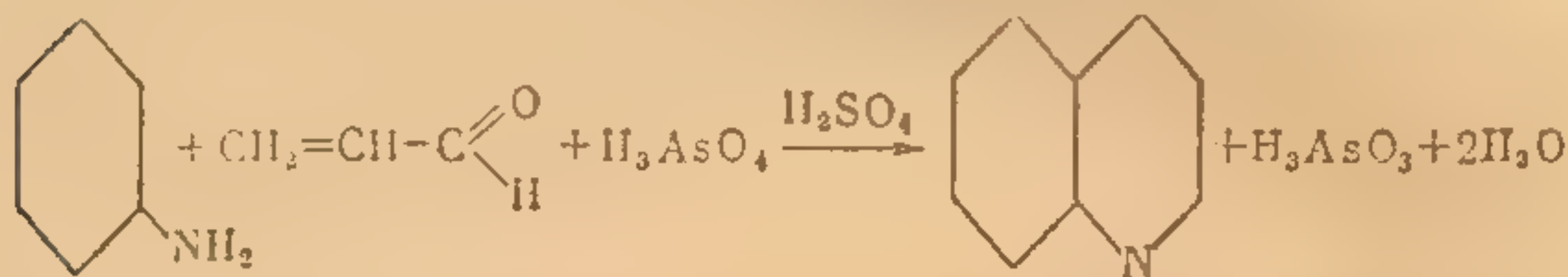
ного цикла и водородного атома  $\alpha$ -углерода, другая получается окислением водородного атома аминогруппы и атома водорода при углероде, стоящем в  $\beta$ -положении. Таким путем создаются две сопряженные двойные связи, т. е. происходит образование хинолинового цикла:



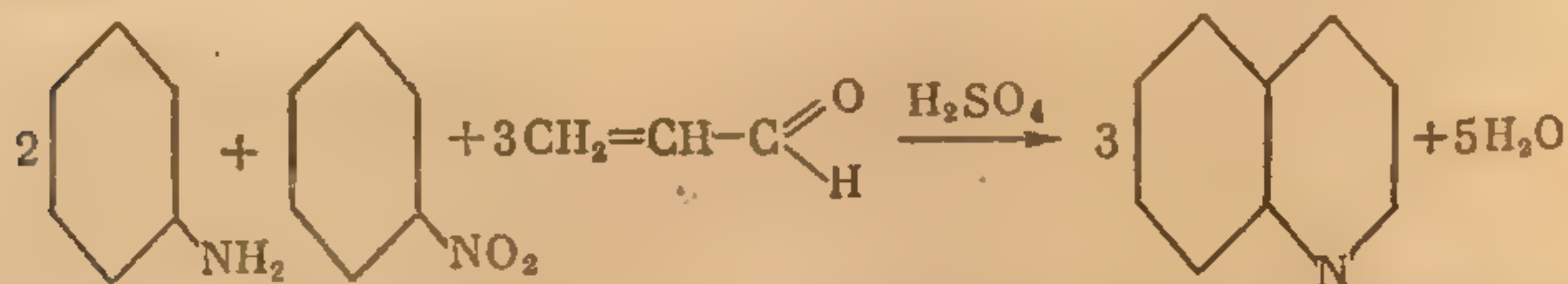
Конденсирующим и водоотнимающим средством, как уже было сказано, здесь является концентрированная серная кислота. В качестве же окислителя (для образования второй молекулы воды) применяется либо мышьяковая кислота, которая восстанавливается при этом в мышьяковистую (см. окисление, § 3)  $H_3AsO_4 \rightarrow H_3AsO_3 + O$ , либо нитробензол, который при этом восстанавливается до анилина и сам принимает участие в реакции конденсации:



В первом случае общее уравнение реакции конденсации имеет вид:



Во втором случае, с участием нитробензола, реакция выразится уравнением:

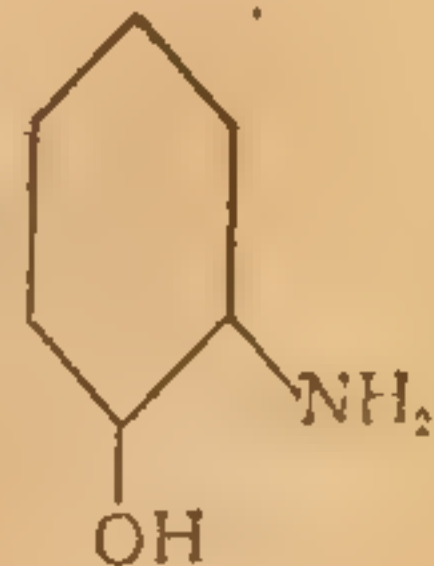


При получении замещенных в бензольном цикле хинолинов, например,



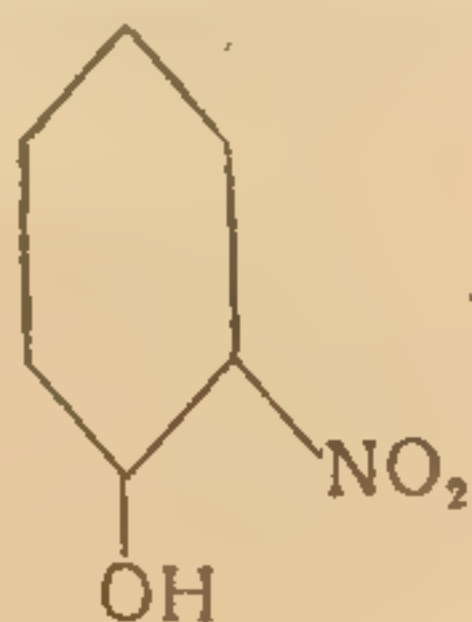
конденсацию ведут с соответствующим

замещенным анилином, в данном случае с орто-аминофенолом

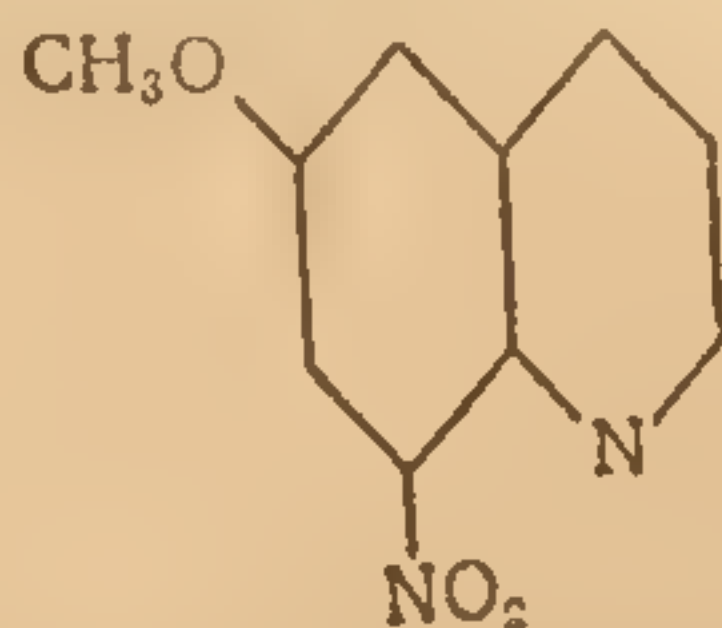




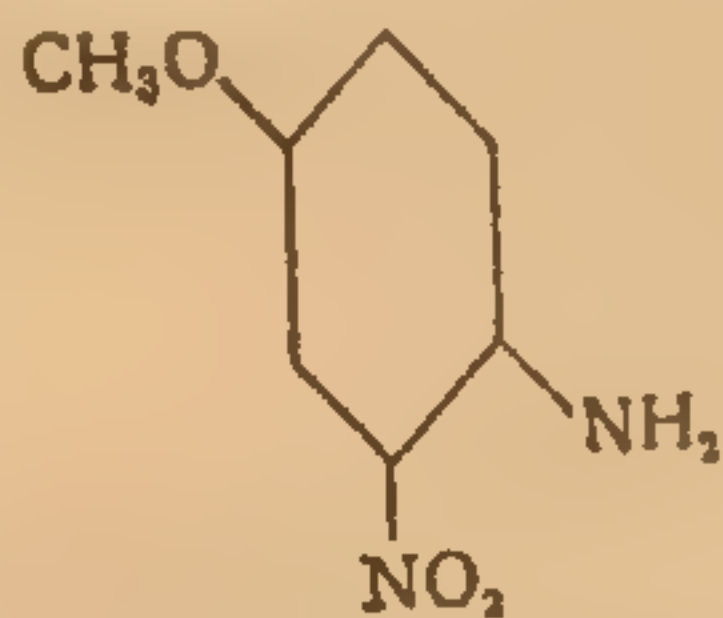
При этом в качестве окислителя можно применять либо мышьяковую кислоту, либо соответственно замещенный нитробензол, т. е. орто-нитрофенол



Если же в качестве заместителя в бензольном цикле хинолина должны находиться нитрогруппа, как, например, в 6-метокси-8-нитрохинолине



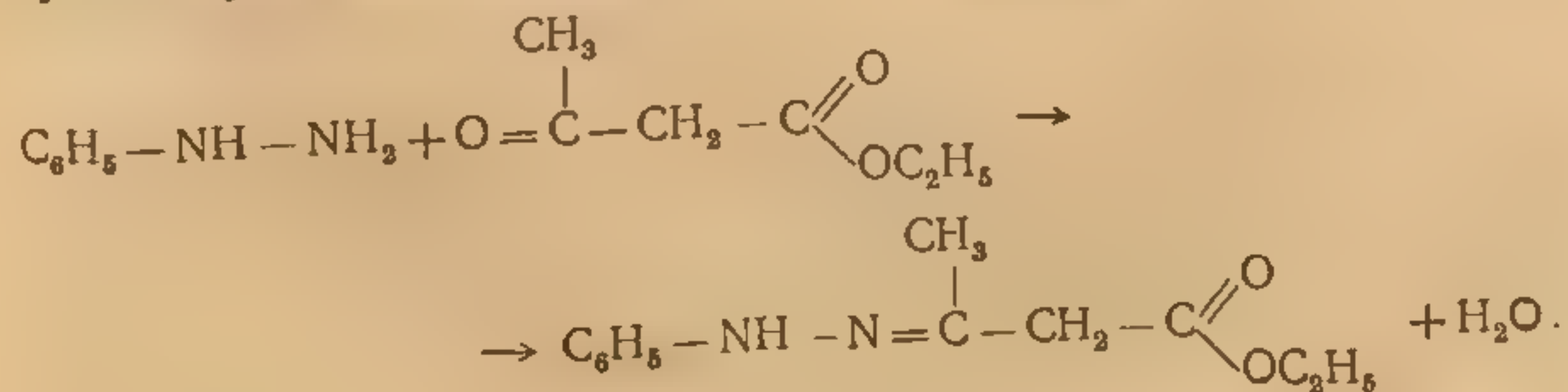
то для конденсации берут орто-нитро-пара-анизидин



а в качестве окислителя—только мышьяковую кислоту, чтобы не произошло восстановления нитрогруппы.

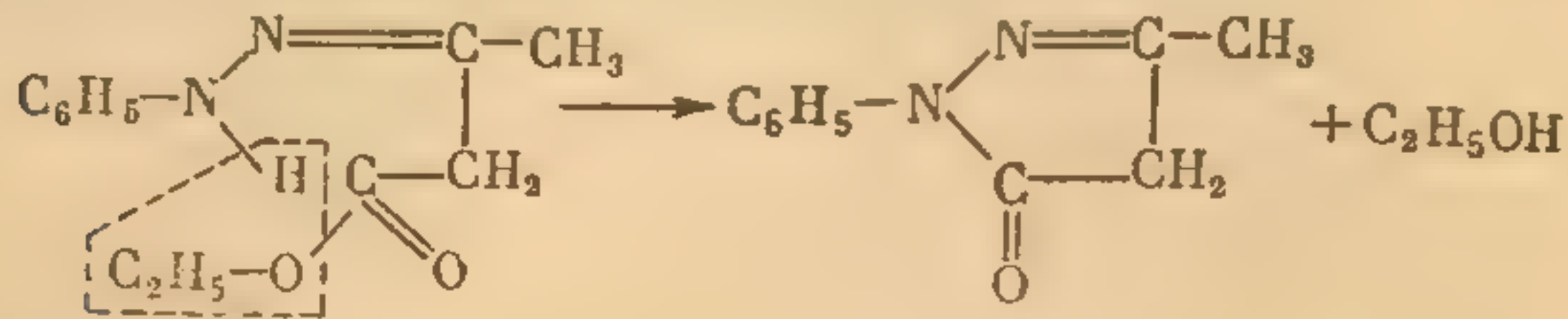
Реакции с выделением воды и спирта. Примером конденсации, сопровождающейся выделением сначала молекулы воды, а затем молекулы спирта, может служить конденсация фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром.

Первая стадия этой конденсации, с образованием фенилгидразона ацетоуксусного эфира, идет на холоду при простом смешивании обоих реагентов:



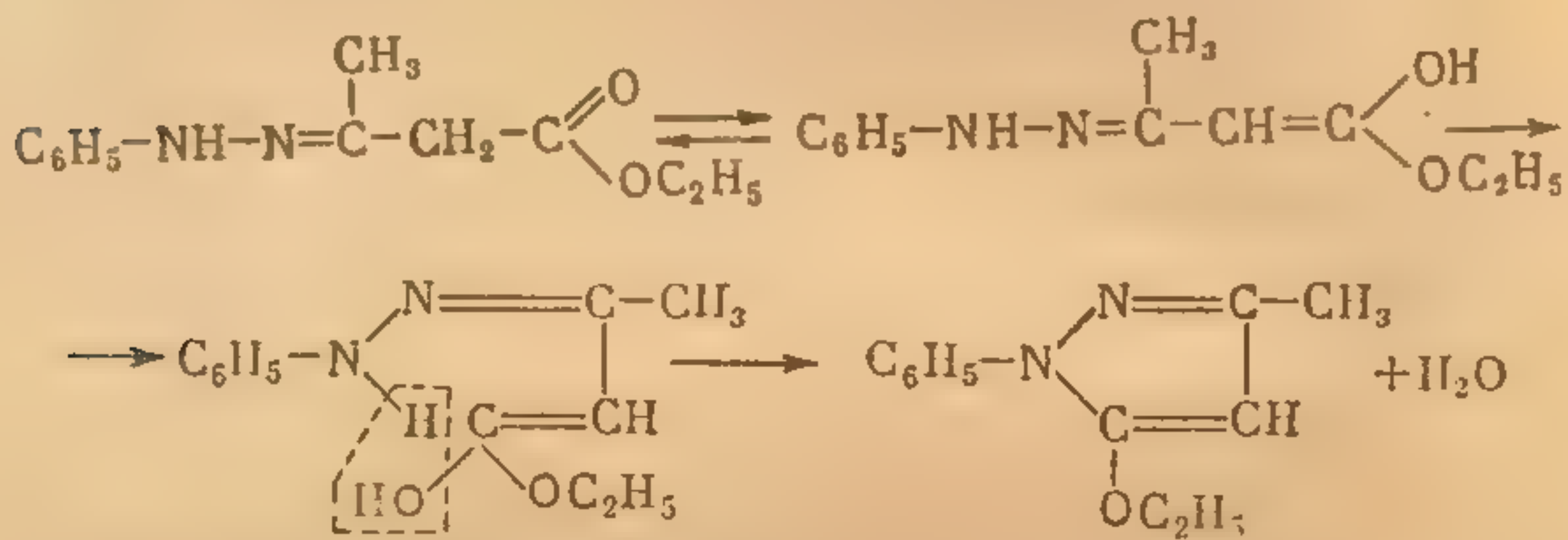


Вторая стадия, состоящая в замыкании пиразолонового цикла (отсюда ее название—циклизация), идет лишь при нагревании в нейтральной среде и сопровождается выделением молекулы спирта за счет эфирного (этоксильного) остатка и атома водорода вторичной аминогруппы:



Полученное соединение (1-фенил-3-метилпиразолон-5) представляет собой кетопроизводное двузамещенного пиразола и является полупродуктом для синтеза важнейших жаропонижающих и болеутоляющих лекарственных средств, например, пирамидона.

В данном случае реакция среды оказывает существенное влияние на ход конденсации, так как в кислой среде происходит перемещение двойной связи фенилгидразона с таутомерным переходом его в енольную (гидроксильную) форму, и циклизация идет с выделением молекулы воды, причем образуется ненужный побочный продукт—фенилметилэтоксипиразол:

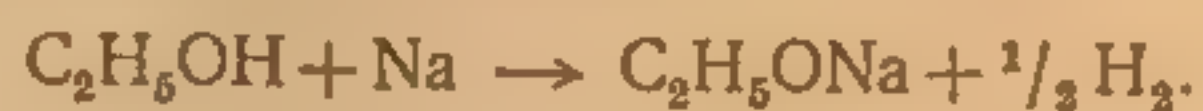


Легко видеть, что реакция циклизации имеет все признаки ацилирования вторичной аминогруппы сложным эфиром (см. Ацилирование, § 11). Однако, учитывая получение индивидуального гетероцикла, ее следует отнести к типу реакций конденсации.

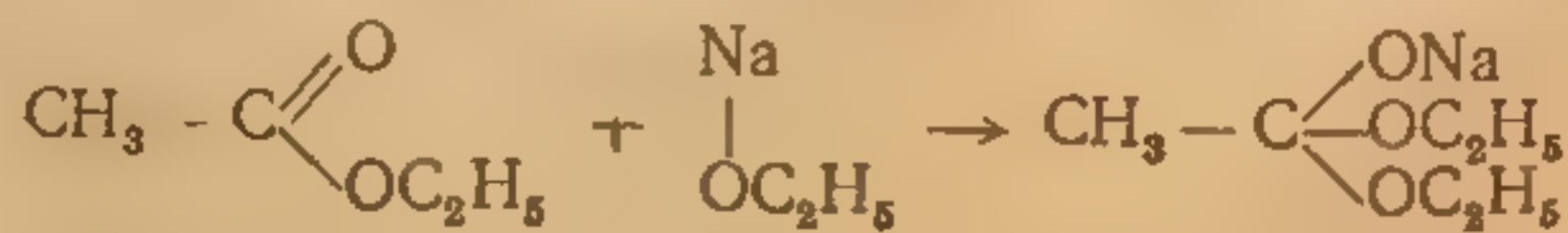
Реакции с выделением спирта. Примером конденсации, идущей с выделением молекулы спирта, может служить конденсация двух молекул уксусноэтилового эфира под влиянием металлического натрия, в результате которой образуется натрацетоуксусный эфир.

Механизм этой конденсации можно представить следующим рядом реакций.

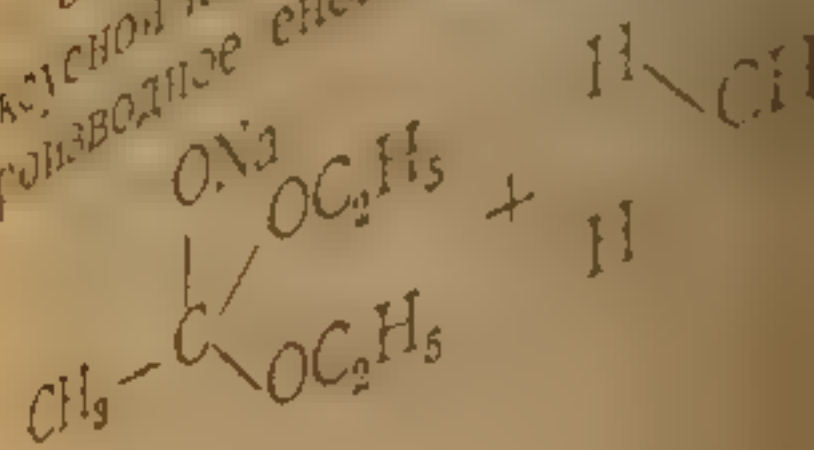
1. Образование алкоголята натрия за счет этилового спирта, всегда имеющегося в уксусноэтиловом эфире:



2. Взаимодействие уксусноэтилового эфира с алкоголем натрия с образованием алкоголя неполного ортоуксусного эфира:



3. Конденсация оксимов  
уксусной кислоты со вторичными  
производными амальной группы

$$\text{ONa} + \text{OC}_2\text{H}_5 + \text{H}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-\text{H} \rightarrow$$


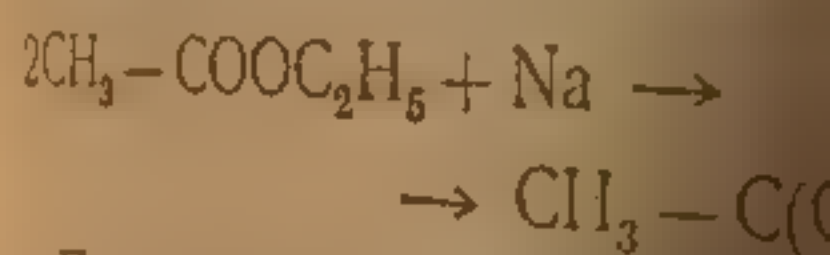
4. Образование алкоголята  $C_2H_5ONa$  ...

Таким образом, реакция является следующим суммарным

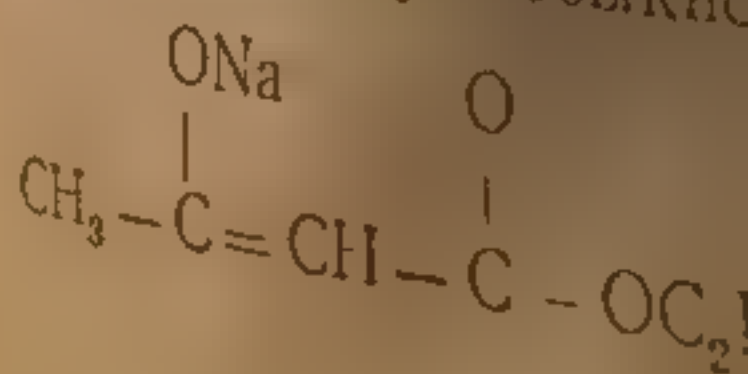
$$2\text{CH}_3-\text{COOC}_2\text{H}_5 + 2\text{Na} \rightarrow \text{CH}_3-$$

Необходимо отметить, что соответствует кинетике процесса расход металлического натрия это вытекает из теоретического аналитического эфира. Объясняется (реакция 4) меньше, которая протекает с участием Л. из реакционного спирта, остающемся в свободном состоянии.

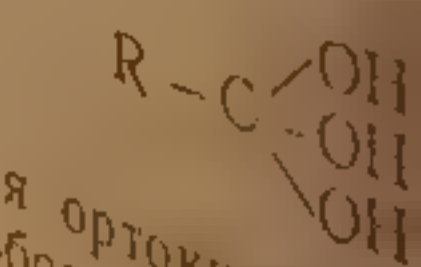
Вследствие этого конденсат



При подкислении натрап-  
форма ацетоуксусного эфира,  
форму, приписываемую обыкно-



1 Ортоэфирами называются ал-  
коголи, гидроксилы при одном и  
том же атоме углерода не существуют, так как  
эти



орто и называются ортокислотами  
действующих в свободном состоянии

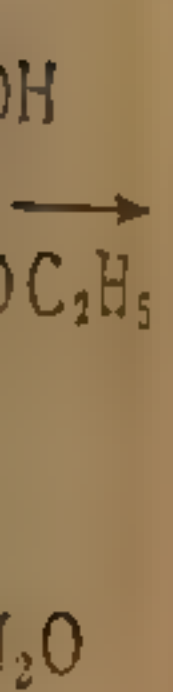
$$R-C \begin{cases} \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \end{cases}$$



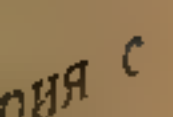
ОН

влияет со  
роду то  
ственно

Влияние  
ние двоя  
(гидро  
, при  
вол:



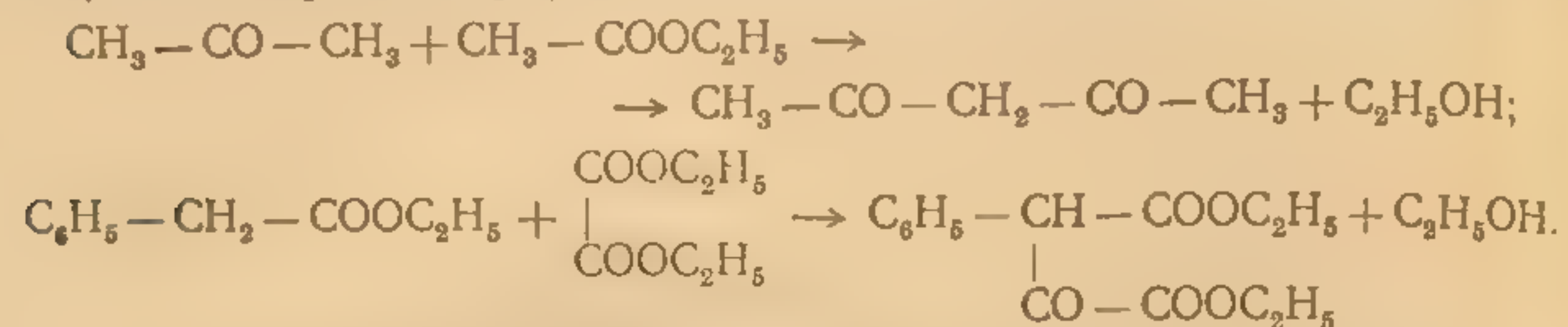
пирова  
§ 11).  
ет отне  
нденса-  
исания  
атрия,  
рядом  
всегда



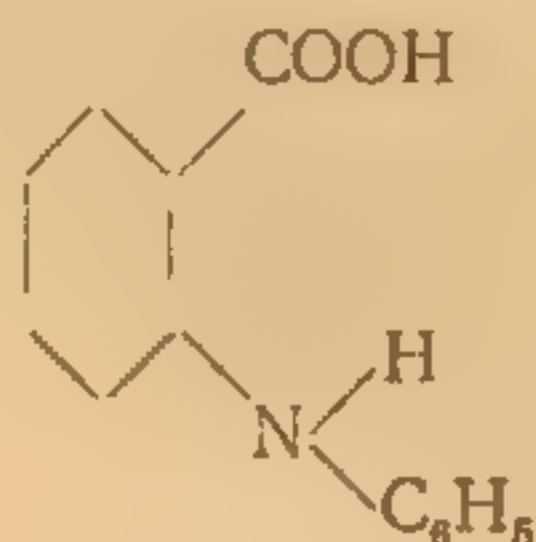


Таким образом, по конечному результату реакции образования ацетоуксусного эфира она также может быть отнесена к процессам ацилирования.

К этому же типу конденсации относятся реакции ацилирования сложными эфирами (в присутствии алкоголята) углеводородных радикалов, приводящие к образованию, например, ацетилаcetона или фенилоксалилацетата (см. Ацилирование, § 5).

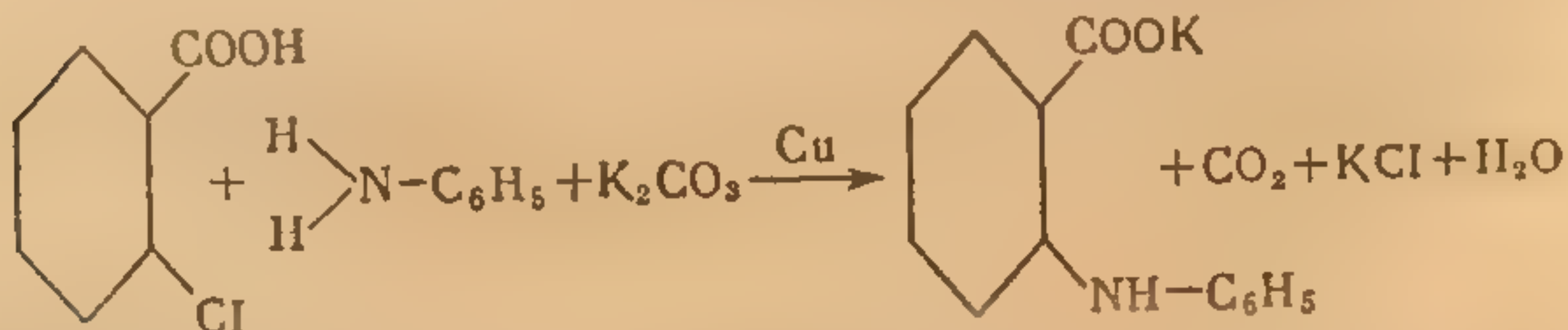


Реакции с выделением молекулы хлористого водорода. Примером конденсации этого типа может служить общий метод получения акридинового цикла через орто-фениламинобензойную, или фенилантраниловую, кислоту:

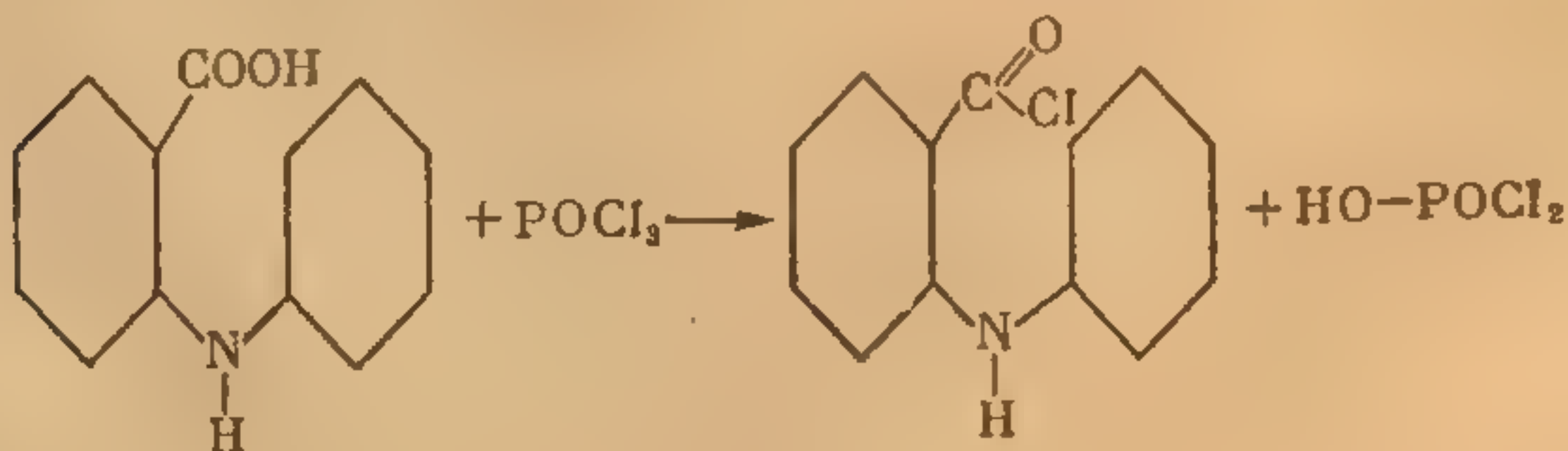


Сама фенилантраниловая кислота образуется «конденсацией» орто-хлорбензойной кислоты с анилином.

В действительности, первая в качестве хлорпроизводного арилирует аминогруппу последнего (см. Алкилирование, § 1), причем реакция идет в водной среде в присутствии металлической меди как катализатора и поташа или соды как средства, связывающего выделяющийся хлористый водород:



При действии на сухую свободную фенилантраниловую кислоту избытком хлорокиси фосфора происходит сначала образование хлорангидрида фенилантраниловой кислоты и дихлорфосфорной кислоты (см. Галогенирование, § 3) по уравнению:



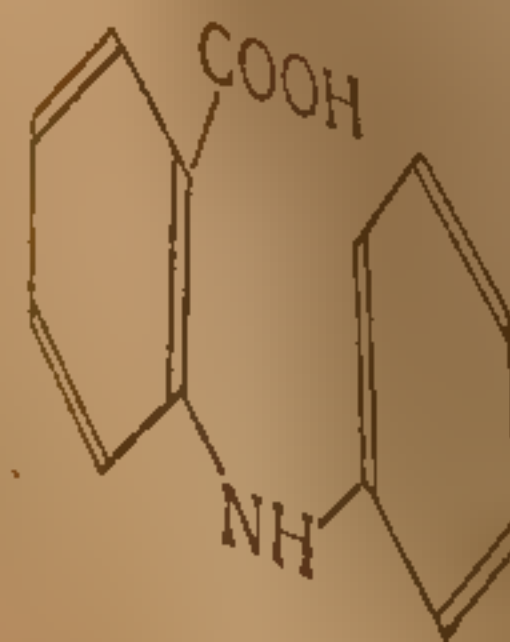
Затем цикл замыкается в образованном акридино...



Таким образом, процесс гидридом углеродного атома (см. Ацилирование, § 1 и § 2). Однако на этом процесс акридон вступает во взаимодействие, превращаясь в 9-хлор-9-фенил-10-оксо-9,10-дигидроакридон дихлорфосфорной кислоты.

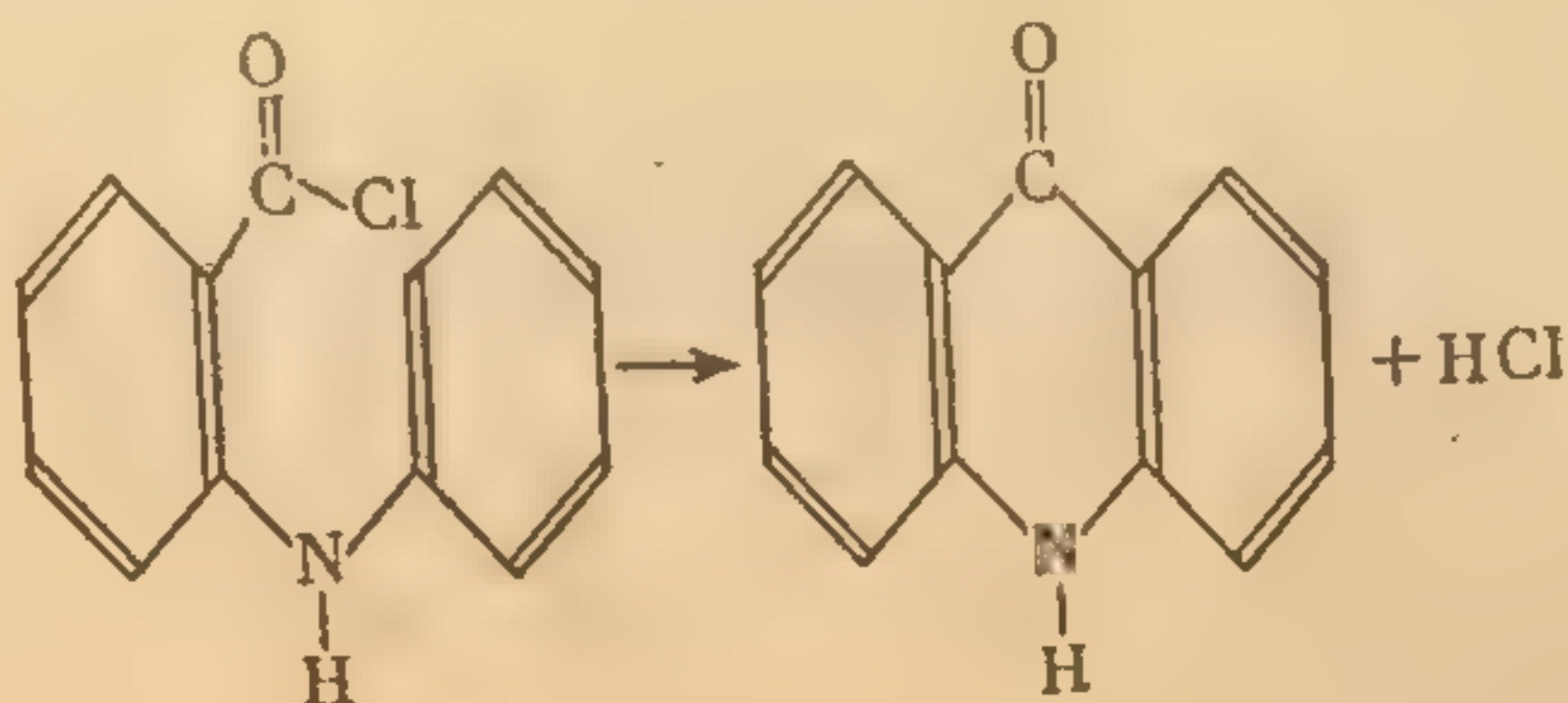


Весь процесс циклизации хлорокиси фосфора в качестве катализатора приводящий к образованию акридина по уравнению:



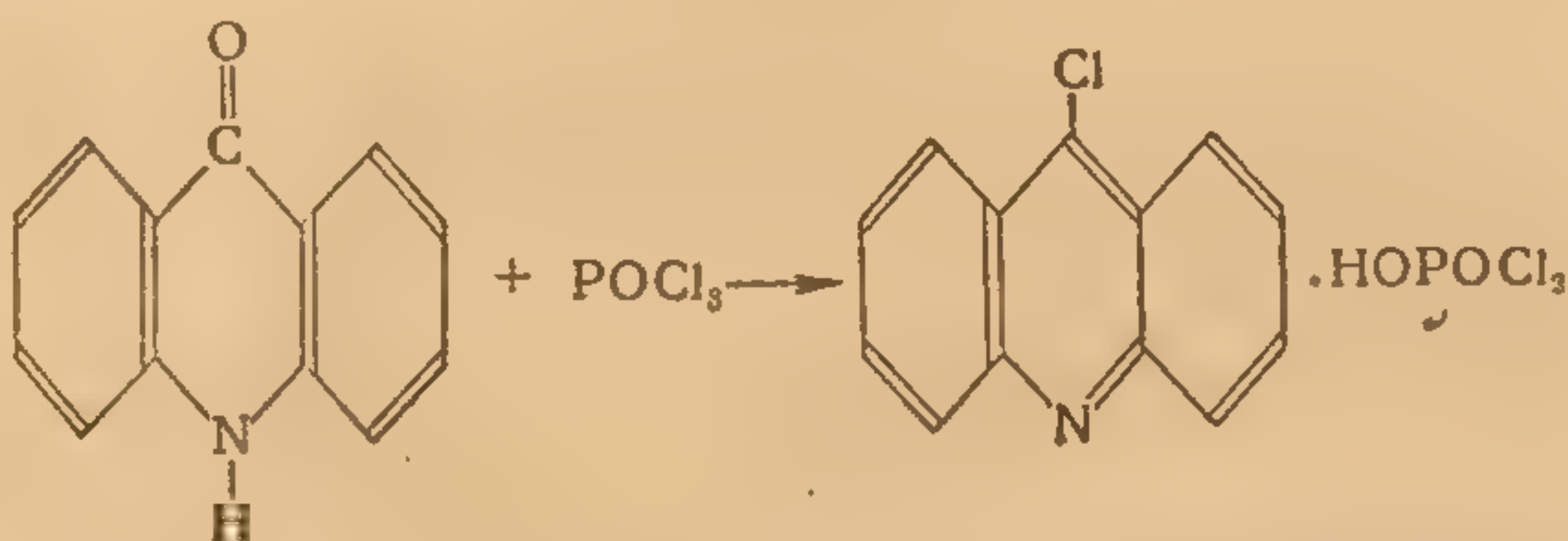


Затем цикл замыкается с отщеплением молекулы хлористого водорода и образованием акридона:

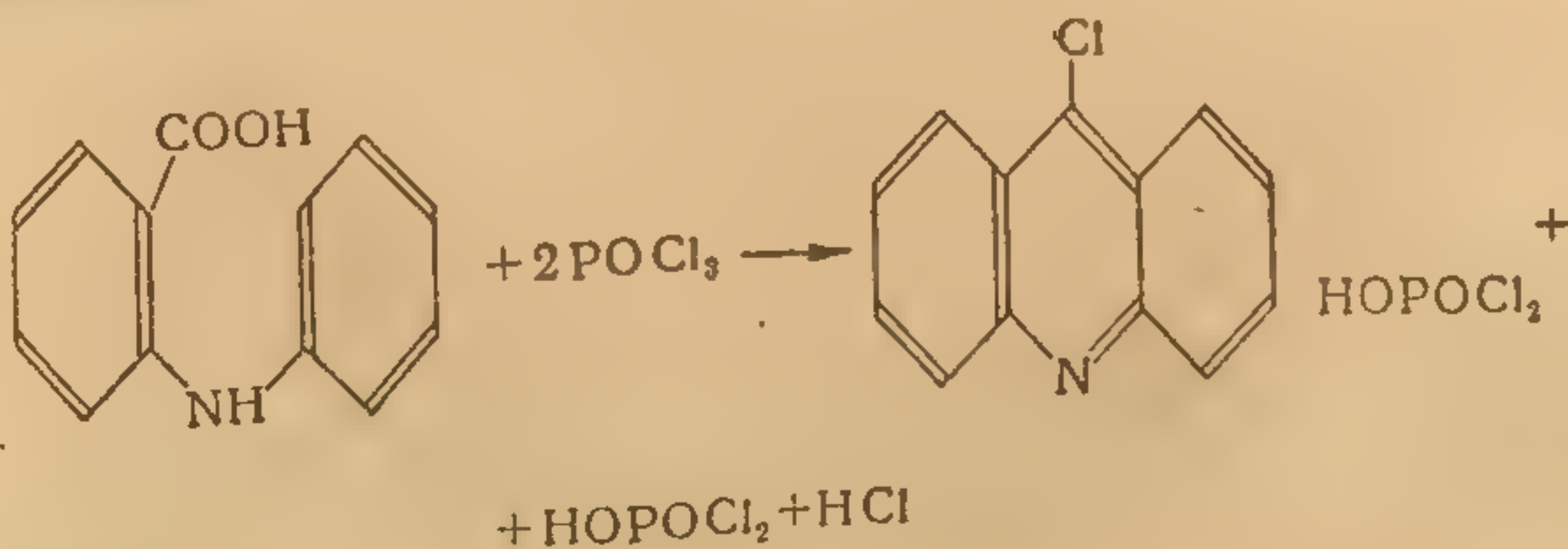


Таким образом, процесс циклизации состоит в ацилировании хлорангидридом углеродного атома бензольного ядра с образованием кетогруппы (см. Ацилирование, § 1 и § 5).

Однако на этом процесс не заканчивается, так как образовавшийся акридон вступает во взаимодействие со второй молекулой хлорокиси фосфора, превращаясь в 9-хлоракридин, солеобразно связанный с молекулой дихлорфосфорной кислоты:



Весь процесс циклизации фенилантраниловой кислоты при участии хлорокиси фосфора в качестве конденсирующего и хлорирующего средства, приводящий к образованию акридинового цикла, выражается суммарным уравнением:





В зависимости от наличия в ароматических ядрах исходной фенилантра-ниловой кислоты тех или иных заместителей получают замещенные 9-хлоракридины—полупродукты при синтезе риванола и акрихина. Для получения замещенной фенилантраниловой кислоты следует брать хлорбен-зойную кислоту и аминбензол с требуемыми дополнительными замести-телями.

§ 5. Производство ацетоуксусного эфира. Получение ацетоуксусного эфира конденсацией уксусноэтилового эфира под действием металлического натрия весьма огне- и взрывоопасно, особенно в тех крупных масштабах, в которых вырабатывается этот полупродукт химико-фармацевтической промышленностью (рис. 43).

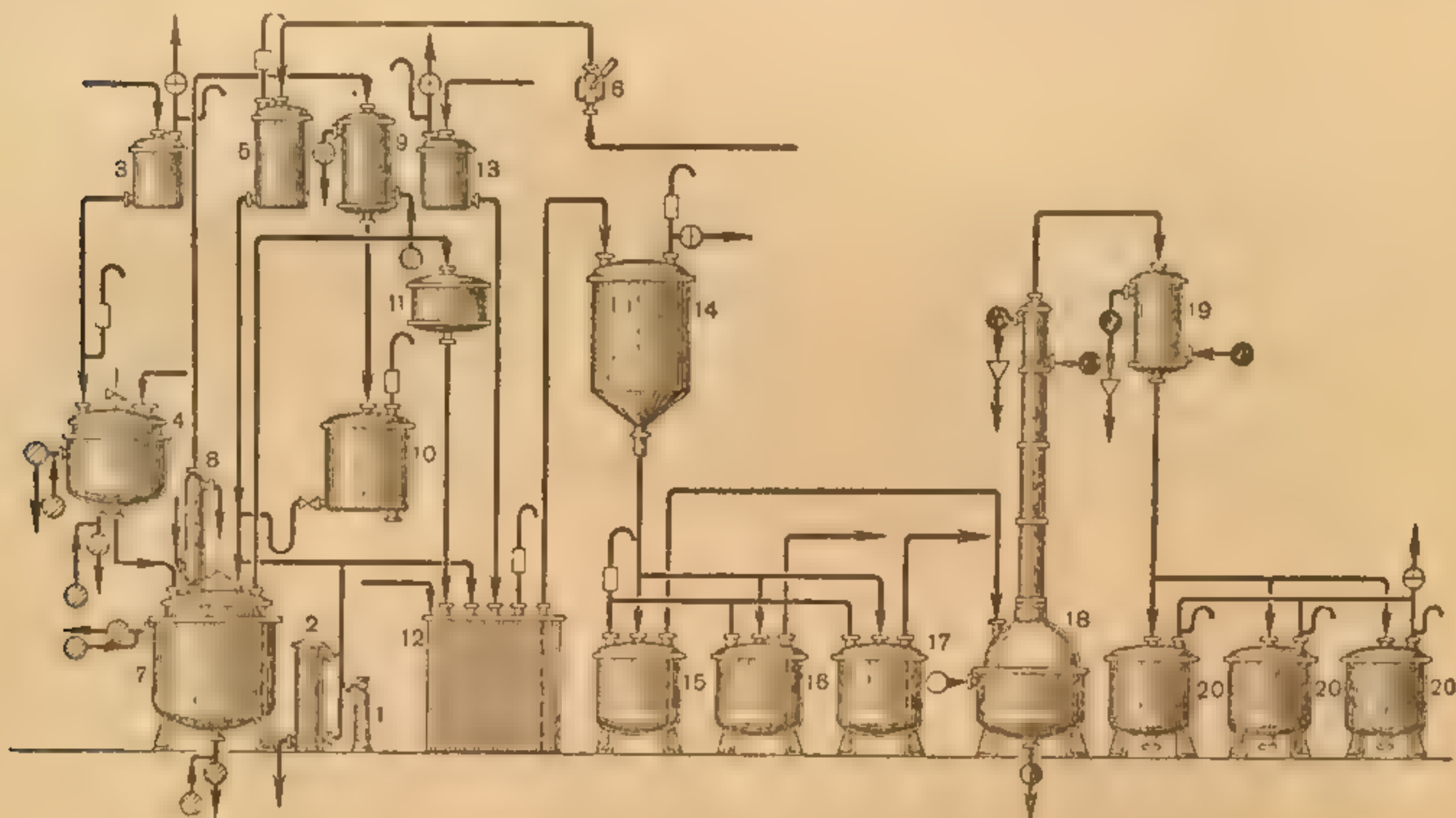


Рис. 43. Схема производства ацетоуксусного эфира.

1—баллон с азотом; 2—ресивер для азота; 3—мерник для вазелинового масла; 4—распылитель натрия; 5—мерник для этилацетата; 6—ручной насос; 7—аппарат для конденсации; 8—колонка-дефлегматор; 9—обратный холодильник; 10—приемник отгона смеси спирта и этилацетата; 11—друк-фильтр; 12—нейтрализатор; 13—мерник для соляной кислоты; 14—делительная воронка; 15—сборник ацетоуксусного эфира сырца; 16—сборник отработанного вазелинового масла; 17—сборник водноспиртовой смеси; 18—вакуум-перегонный аппарат; 19—конденсатор; 20—приемники фракций.

Чтобы реакция, сопровождающаяся выделением водорода, не пошла слишком бурно, необходимо применять измельченный металлический натрий с зернами определенных размеров и однородной формы. Поэтому измельчение металлического натрия производится не механическим путем, а размешиванием расплавленного натрия (температура плавления  $98^{\circ}$ ) в сухом вазелиновом масле и последующим охлаждением полученной взвеси. При этом натрий затвердевает в виде однородных зерен диаметром около 1,5 мм.

Полученную таким образом холодную взвесь натрия в вазелиновом масле спускают в аппарат для конденсации, снабженный мощным обратным холодильником, в который затем загружают абсолютный (безводный) этилацетат.

Ход реакции конденсации, которая сопровождается большим выделением тепла, регулируется охлаждением и интенсивностью перемешивания, так как при остановке мешалки натрий садится на дно и реакция замедляется. До прекращения бурной реакции температура не должна быть выше  $50^{\circ}$ ,

затем ее постепенно держивают в теч- лодильнике. Затем обратн- с этилацетатом пр- этилацетата<sup>1</sup>.

По исчезновении массы передавливают (для задержания) слабым раствором, дит разложение на свободного ацетоу- Избыточную кн- вую воронку для новое масло, 2) раствор.

Верхний и ниж- и спирта, а техн- ляцию.

Сначала при ат- татом, а затем, при- туре  $88^{\circ}$ , отгоняет- которого при атмо-

Ввиду огнеопас- рия нагревание и с- натрия и для конде- мощью горячего или- кой натрия на конд- няют азотом, котор- того воздуха.

Все выводы в- взрывопреградителя

§ 6. Производст- провки приведем являющейся важны- ности, процесс изо- угольной кислоты в- кислоты.

Угольный анги- получения фенилуг- ларование, § 12).



<sup>1</sup> Этим достигается расход металличе- сации).



затем ее постепенно поднимают до 80° (температура кипения массы) и поддерживают в течение нескольких часов при работающем обратном холодильнике.

Затем обратный холодильник перекрывают и отгоняют смесь спирта с этилацетатом при одновременном добавлении в аппарат абсолютного этилацетата<sup>1</sup>.

По исчезновении кусочков непрореагировавшего натрия реакцию массу передавливают из конденсатора через друк-фильтр с медной сеткой (для задержания могущих остаться кусочков натрия) в нейтрализатор со слабым раствором соляной кислоты и мелкоизмельченным льдом. Происходит разложение натрацетоуксусного эфира и алкоголята с образованием свободного ацетоуксусного эфира и спирта.

Избыточную кислоту нейтрализуют содой и передают массу в делительную воронку для отстаивания. Образуется три слоя: 1) водное вазелиновое масло, 2) технический ацетоуксусный эфир, 3) водно-спиртовой раствор.

Верхний и нижний слои идут на регенерацию вазелинового масла и спирта, а технический ацетоуксусный эфир поступает на дистилляцию.

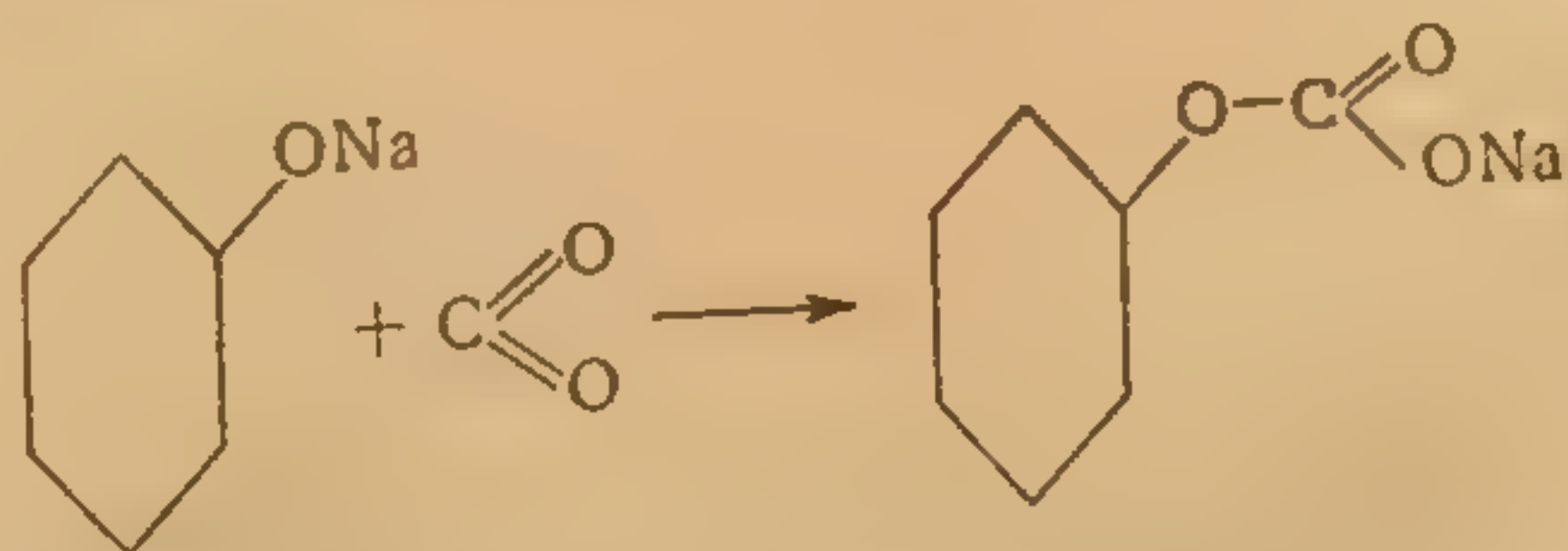
Сначала при атмосферном давлении отгоняется смесь спирта с этилацетатом, а затем, при остаточном давлении 30 мм ртутного столба и температуре 88°, отгоняется 96—99% ацетоуксусный эфир, температура кипения которого при атмосферном давлении равна 181°.

Ввиду огнеопасности производства и применения металлического натрия нагревание и охлаждение аппаратов для распыления металлического натрия и для конденсации производят без применения пара или воды, с помощью горячего или холодного керосина. Воздух из аппаратов перед загрузкой натрия на конденсацию и реакционной массы на нейтрализацию вытесняют азотом, которым пользуются также для передавливания вместо сжатого воздуха.

Все выводы в атмосферу (воздушники) должны быть снабжены огне-взрывопреградителями (см. рис. 24)..

§ 6. Производство салициловой кислоты. В качестве примера перегруппировки приведем применяемый в производстве салициловой кислоты, являющейся важным полупродуктом химико-фармацевтической промышленности, процесс изомеризации натриевой соли кислого фенолового эфира угольной кислоты в натриевую соль орто-оксибензойной, или салициловой, кислоты.

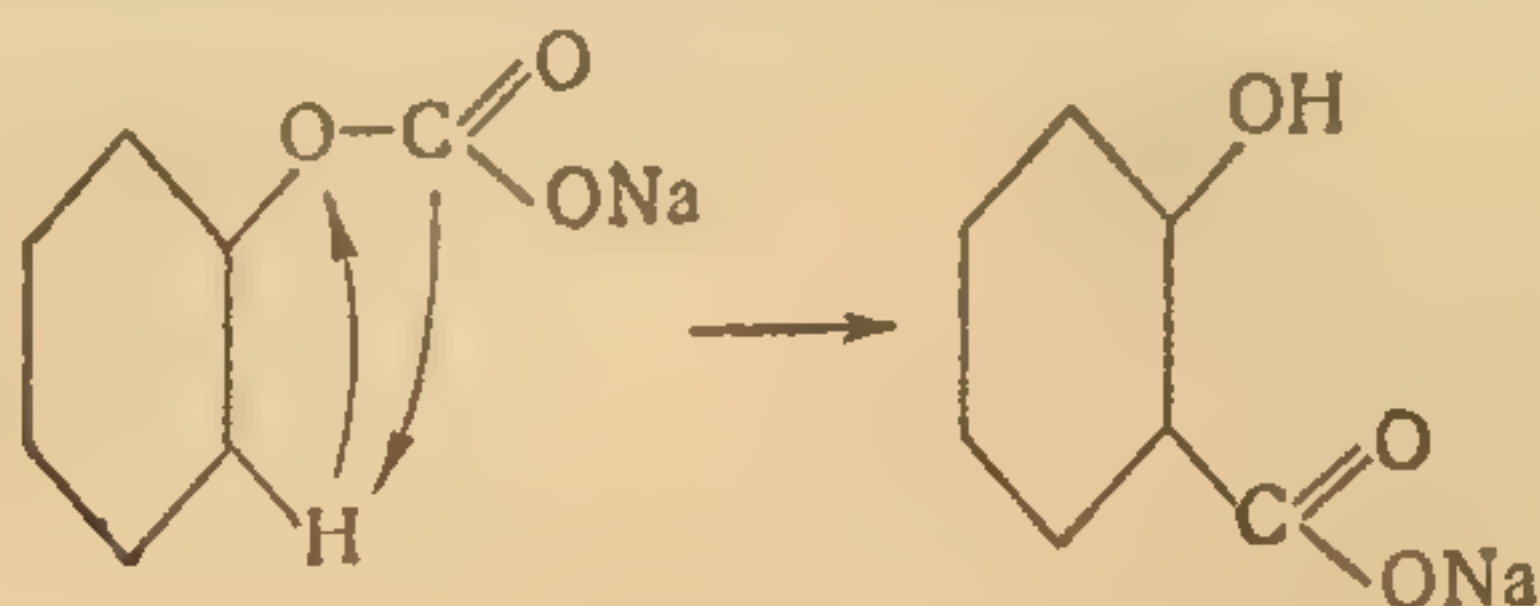
Угольный ангидрид со свободным фенолом не реагирует, поэтому для получения фенолуглекислого эфира применяют фенолят натрия (см. Ацилирование, § 12).



<sup>1</sup> Этим достигается удаление реакционного спирта, благодаря чему уменьшается расход металлического натрия (см. выше объяснение механизма реакции конденсации).



Перегруппировка полученного соединения в натриевую соль салициловой кислоты происходит при нагревании до 135—140° по схеме:

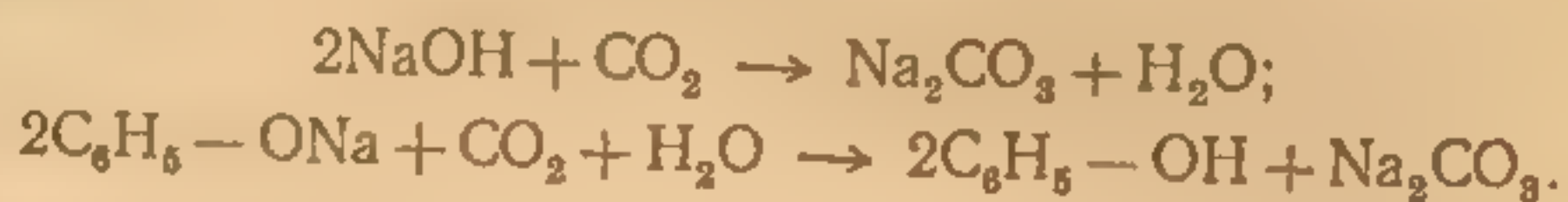


При более высокой температуре перегруппировка происходит в параложене.

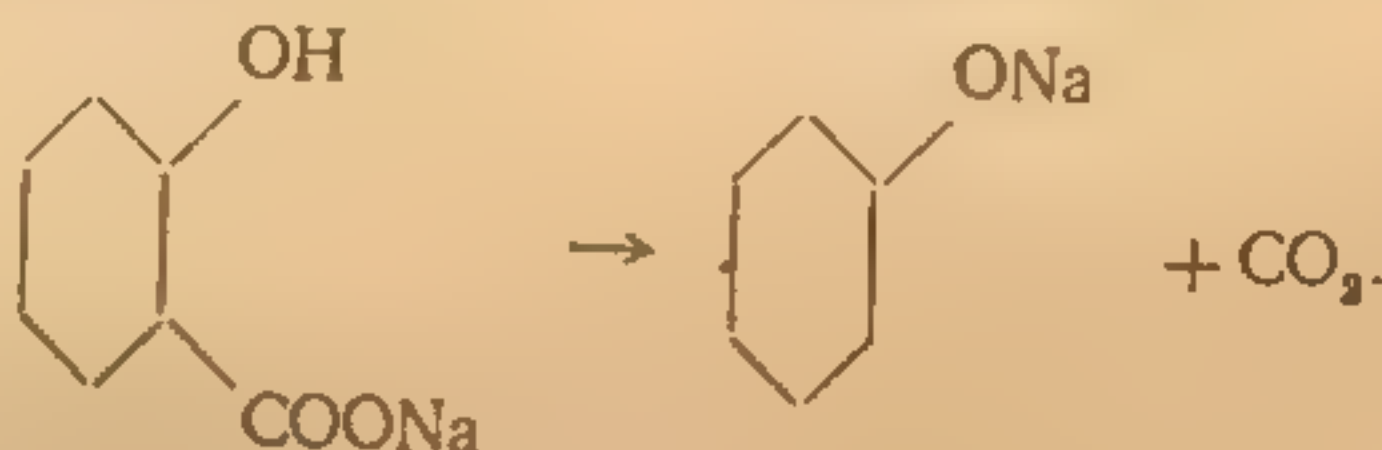
При получении салициловой кислоты в производстве необходимо соблюдать определенные условия.

Применяемый фенолят должен быть тонко измельчен, так как реакция протекает в гетерогенной среде между твердым телом и газом.

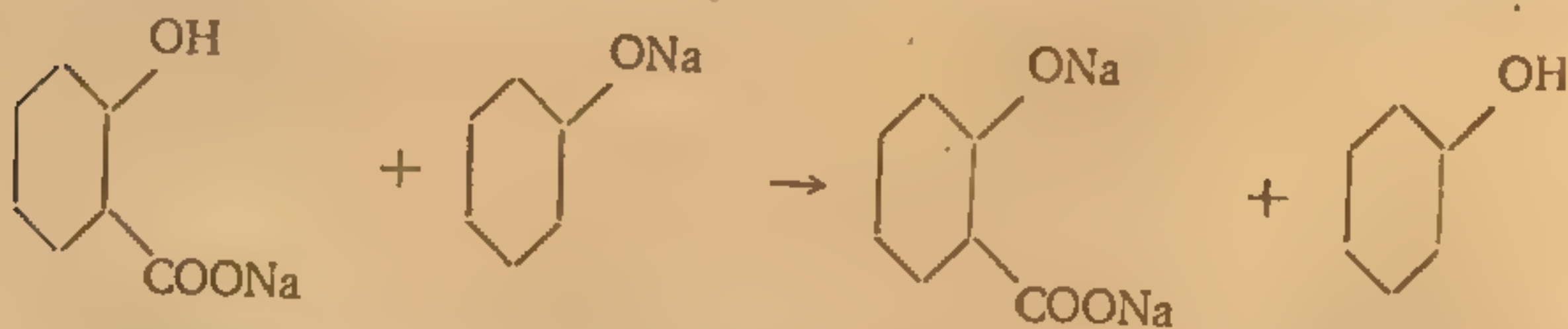
Кроме того, фенолят не должен содержать свободной щелочи или влаги; в противном случае при действии углекислого газа происходит выделение свободного фенола, который уже не будет участвовать в основной реакции:



Салициловокислый натрий при нагревании разлагается (декарбоксилируется) с отщеплением  $\text{CO}_2$ , образуя фенолят:



Для противодействия этому обратному процессу необходимо вести перегруппировку под давлением углекислого газа в 6—7 атм., т. е. в автоклаве. Кроме того, салициловокислый натрий при нагревании действует на фенолят с выделением свободного фенола и образованием средней соли салициловой кислоты:



Во избежание этой реакции необходимо начинать нагревание лишь после того, как весь фенолят превратится в фенилуглекислый натрий, а процесс взаимодействия фенолята с углекислотой вести при охлаждении, чтобы повышение температуры не вызвало преждевременной перегруппировки.

Перечисленные со-  
процесс получения сали-  
циловой кислоты. Сали-  
цилат нагревается и охла-  
ждается, заливается  
имеющейся температурой  
около 225 атм.  
в специальной трубке  
путем циркуляции ее  
стеклящих труб при помо-  
щи насоса или в силу раз-  
ницы температур и охла-  
ждения салициловой кис-  
лоты на рис. 45.

В автоклав загру-  
женный салицилатом рас-  
пределяют его досуха  
на мелкие, которая раз-  
деляется в тончайший  
порошок просушки фено-  
ла создают вакуум и повы-  
шают до 150—160°.

По окончании сушки  
ждут до 100—110°, от-  
куда начинают постепен-  
но выпускать газ из баллонов.

Так как поглощение  
выделением тепла, то тем-  
пература не превышает 120°.

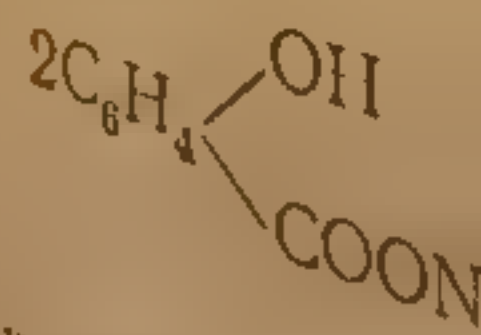
Когда углекислый газ  
завершает реакцию карбониза-  
ции в 6—7 атм. и начинают ос-  
таиваться температура наступает

выброс тепла, что сказыва-  
ется в автоклаве за 20 минут до 1

После этого давление  
исходят отгонку образую-  
щегося в количестве около 10%

Затем в автоклав да-  
ют кислото натрия, раствор

салициловой кислоты.  
Салициловую кислоту  
реакции:



Полученная таким  
образом коричнево-желтый  
кислоты из расчета на



Перечисленные обстоятельства обуславливают необходимость вести процесс получения салициловой кислоты в автоклаве (рис. 44), снабженном мощной мешалкой особой формы для размолва фенолята в порошок. Автоклав нагревается и охлаждается с помощью воды, проходящей по двум системам змеевиков, залитых в стенку аппарата. Для обогрева пользуются водой, имеющей температуру около 250° и давление около 225 атм. Вода нагревается в специальной топке в тонких цельнотянутых стальных трубках, причем происходит циркуляция ее в замкнутой системе труб при помощи специального насоса или в силу разности удельных весов горячей и охлажденной воды.

Технологическая схема производства салициловой кислоты изображена на рис. 45.

В автоклав загружают тщательно нейтрализованный раствор фенолята и упаривают его досуха при работающей мешалке, которая размалывает твердый фенолят в тончайший порошок. Для лучшей просушки фенолята в автоклаве создают вакуум и повышают температуру до 150—160°.

По окончании сушки автоклав охлаждают до 100—110°, отключают вакуум и начинают постепенно впускать углекислый газ из баллонов.

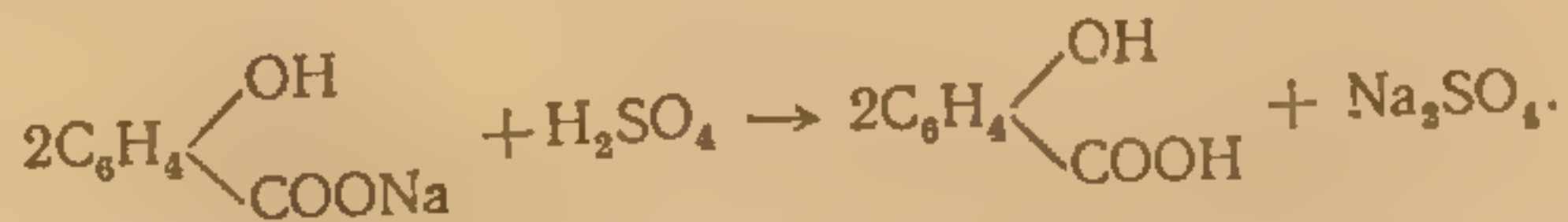
Так как поглощение двуокси углерода фенолятом сопровождается выделением тепла, то требуется тщательное охлаждение, чтобы температура не превысила 120°.

Когда углекислый газ перестанет поглощаться, что указывает на окончание реакции карбонизации, давление газа в автоклаве повышают до 6—7 атм. и начинают осторожно подогревать массу до 135—140°. При этой температуре наступает перегруппировка, которая сопровождается выделением тепла, что сказывается характерным «скачком» температуры в автоклаве за 20 минут до 180°.

После этого давление в автоклаве спускают, снова дают вакуум и производят отгонку образовавшегося, несмотря на все принятые меры, фенола в количестве около 10% от загруженного.

Затем в автоклав дают воду для растворения полученного салицилового кислого натрия, раствор которого перекачивают в аппарат для осаждения салициловой кислоты.

Салициловую кислоту выделяют из раствора серной кислотой по реакции:



Полученная таким образом техническая салициловая кислота имеет коричневато-желтоватый цвет и содержит около 99% орто-оксибензойной кислоты из расчета на сухое вещество.

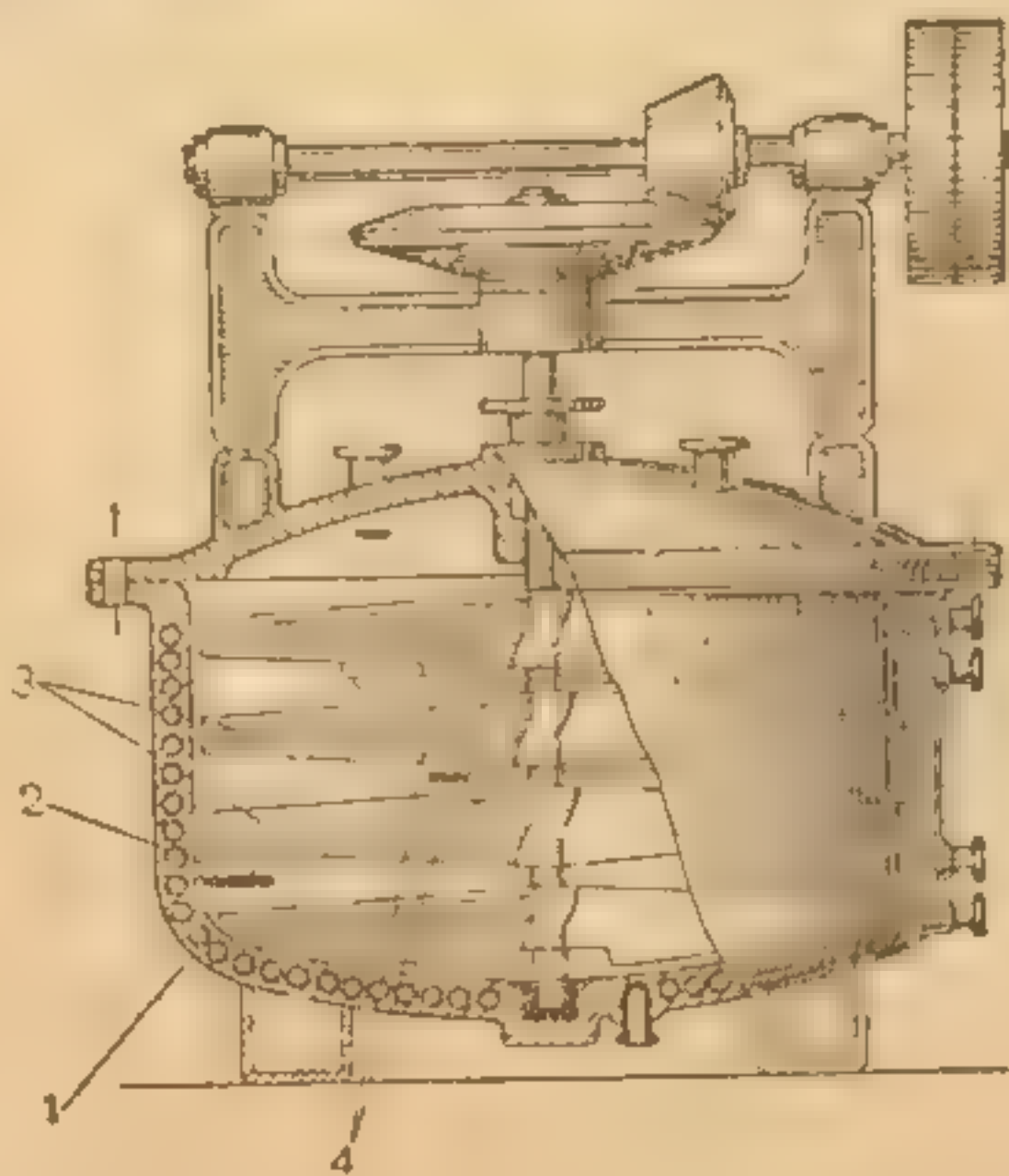


Рис. 44. Автоклав для салициловой кислоты.

1—корпус автоклава со змеевиками, залитыми в стенку; 2—приливы для крепления поперечных неподвижных стержней; 3—лопасти мешалки; 4—неподвижные поперечные стержни.



Для производства химико-фармацевтических препаратов техническая кислота после сушки очищается сублимацией, т. е. возгонкой.

Сублимация производится в специальных аппаратах, называемых сублиматорами, в которых над поверхностью расплавленной салициловой кислоты посредством вентилятора продувается воздух, предварительно

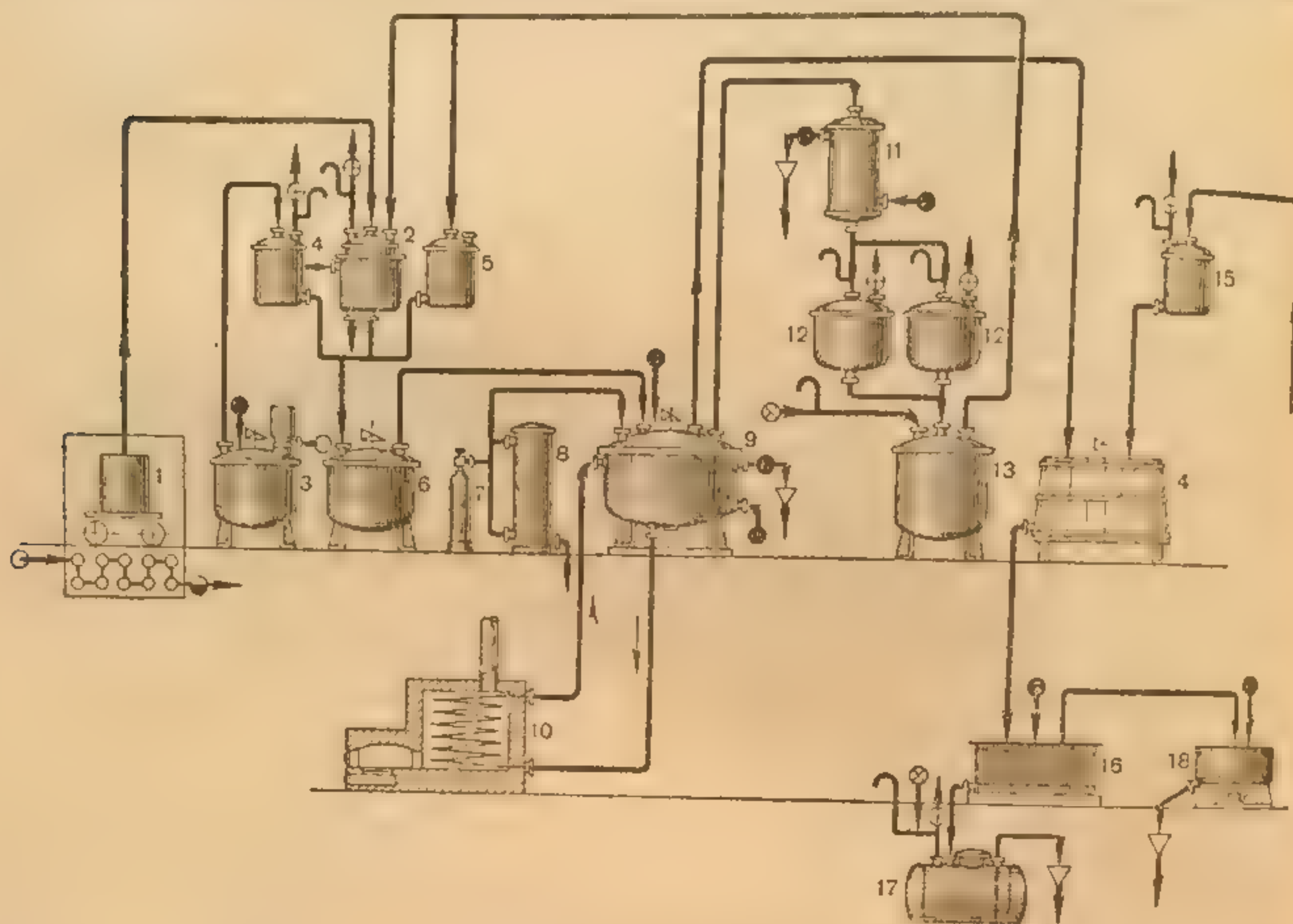


Рис. 45. Схема производства салициловой кислоты.

1—шкаф для плавки фенола; 2—мерник для жидкого фенола; 3—растворитель щелочи; 4—мерник фенолята; 5—мерник для фенольных вод; 6—смеситель для приготовления раствора фенолята; 7—баллон с углекислым газом; 8—резервуар для углекислого газа; 9—автоклав; 10—печь для нагрева воды под давлением; 11—конденсатор; 12—вакуум-приемники; 13—сборник фенольного отгона; 14—осадитель для салициловой кислоты; 15—мерник для серной кислоты; 16—нутч-фильтр; 17—монтажно; 18—центрифуга.

нагретый в калорифере. Полученная смесь воздуха и паров салициловой кислоты поступает в обширные сублимационные камеры, где салициловая кислота, не конденсируясь в жидкость, выпадает в виде белоснежной пушистой кристаллической массы.

#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Какие реакции называются конденсациями.
2. Какие реакции называются перегруппировками.
3. Под влиянием каких конденсирующих средств происходят реакции конденсации.
4. Как происходит конденсация с образованием метиленбиссалициловой кислоты.
5. Как происходит конденсация с образованием хинолинового ядра.
6. Как происходит конденсация с образованием фенилметилпиразолона.
7. Как происходит конденсация с образованием ацетоуксусного эфира.
8. Как происходит конденсация с образованием акридинового ядра.
9. Опишите производство ацетоуксусного эфира.
10. Опишите производство салициловой кислоты.

ТЕХНОЛОГИЯ  
ЛЕКАРСТВ

§ 1. Краткий истoрия промышленности. Техноло-  
гическое производство фарм-  
цевтических средств синтез

С химической техноло-  
гией, которые при-  
меняются (приготовлен-  
ные) продукты

Различия между этим  
препаратами заключается в  
тех веществ, обладающих  
целью второй является  
в непосредственному

Указанное деление на  
создалось постепенно по ме-  
тоду производства химико-фарм-

Приготовление лекар-  
ств начал применять  
человек главным образом  
в древности

Для заготовки впрок  
в сухом виде его было  
нужно в воде или в  
все его лечебные свойства

Таким образом, прост  
еще в древнейшие времена  
сбраживание сахаристых  
веществ с целью пов

В эпоху римского го-  
родов, наряду с амул-  
тами и приготовленными  
растительного происхожде-

В средние века изгото-  
влялись и приобрело  
стались найти универс-  
альное средство. Как алхимики  
так и поиски «философско-

тотальность отдельных лекар-



## ТЕХНОЛОГИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

### ВВЕДЕНИЕ

§ 1. Краткий исторический очерк развития химико-фармацевтической промышленности. Технология химико-фармацевтических препаратов имеет целью производство фармацевтических, т. е. лекарственных препаратов, путем химического синтеза.

С химической технологией ее сближает общность производственных процессов, которые применяются для синтеза лекарственных веществ, с фармацией (приготовлением лекарств) она связана конечным назначением вырабатываемых продуктов, являющихся лечебными средствами.

Различие между этими двумя отраслями производства лекарственных препаратов заключается в основном в том, что задачу первой составляет синтез веществ, обладающих требуемыми лечебными свойствами, в то время как целью второй является приготовление лекарственных средств, пригодных к непосредственному применению.

Указанное деление на лекарственные препараты и лечебные средства создалось постепенно по мере усложнения технологии и увеличения масштаба производства химико-фармацевтических препаратов.

Приготовление лекарств возникло в доисторические времена, когда человек начал применять с лечебной целью различные природные материалы главным образом растительного происхождения (стебли, листья, корни).

Для заготовки впрок это растительное сырье стали высушивать, а так как в сухом виде его было трудно применять, то в случае надобности размачивали в воде или в вине. При такой обработке растительного сырья все его лечебные свойства передавались полученному жидкому настою.

Таким образом, простейшие лекарства, например, настойки, появились еще в древнейшие времена. Даже такой относительно сложный процесс, как сбраживание сахаристых и крахмалистых продуктов и последующая перегонка бражки с целью повышения крепости алкоголя, был известен примерно за 1 000 лет до нашей эры.

В эпоху римского господства уже существовали настоящие аптеки, которые, наряду с амулетами, продавали лекарства, преимущественно растительного происхождения, обладающие определенным лечебным действием и приготовленные по точным рецептам знаменитого в то время врача Клавдия Галена.

В средние века изготовление лекарственных препаратов перешло в руки алхимиков и приобрело химический характер. Алхимики, как известно, стремились найти универсальное средство от всех болезней—«философский камень». Как алхимия косвенно способствовала общему развитию химии, так и поиски «философского камня» привели к нахождению рецептов изготовления отдельных лекарств чисто химическим путем.



Целый ряд таких химических препаратов, главным образом неорганических, был получен известным алхимиком Парацельсом, жившим в начале XVI века. Некоторые из этих препаратов применяются до сих пор.

В эпоху Возрождения, благодаря налаживанию сношений и торговых связей с тропическими странами, Индией, Китаем и особенно в связи с открытием Нового Света в Европу стали поступать такие ценные лечебные материалы, как хинная кора, излечивающая малярию, листья кока, обладающие обезболивающими свойствами, и т. п.

Располагавшие уже химическим опытом аптекари и врачи стали изучать эти ценившиеся буквально на вес золота материалы и научились не только готовить из них настойки, но и извлекать действующее начало в чистом виде. Вместе с тем они стали интересоваться этими веществами уже с целью замены их более дешевыми, искусственно получаемыми препаратами.

Особенно сильно продвинулось изучение естественных колониальных лекарственных средств в эпоху наполеоновских войн, когда вследствие континентальной блокады Европа оказалась отрезанной от тропических стран и ввоз продуктов оттуда прекратился.

Успешное изучение природных лекарственных веществ привело к тому, что к середине XIX века было не только выяснено строение таких сложных соединений, как хинин или морфин, но и стало возможным синтетическое получение аналогично действующих соединений.

Эти лекарственные вещества растительного происхождения оказались, как мы это знаем, алкалоидами, т. е. соединениями основного характера, содержащими азот. Поэтому понятно, что попытки синтеза исходили из аналогичного по своим химическим свойствам анилина.

Анилин был впервые получен еще в 1826 г. при сухой перегонке индиго (в результате попыток выяснить состав последнего). Из каменноугольной смолы анилин был выделен в 1834 г., но только в 1842 г., после открытия И. И. Зинниным способа получения анилина восстановлением нитробензола, анилин мог вырабатываться в промышленном масштабе.

Ряд попыток синтетического получения хинина из анилина привел к неожиданному открытию ярких анилиновых красителей (моенин в 1854 г., фуксин в 1858 г.). В результате этого возникла анилино-красочная промышленность, а так как несколько позднее из анилина был получен ряд синтетических лекарственных препаратов (например, антифебрин в 1886 г.), то зарождающаяся химико-фармацевтическая промышленность оказалась связанной с ней общностью сырья и полупродуктов. Так, синтез фенаcetина был осуществлен в 1887 г. на базе использования пара-нитрофенола, являвшегося побочным продуктом производства азокрасителей.

Такое положение сохраняется и до сих пор в силу того, что анилино-красочная и химико-фармацевтическая промышленность используют в основном одни и те же полупродукты и дополняют в этом отношении друг друга.

В эпоху, предшествовавшую первой мировой войне, химико-фармацевтическая промышленность достигла особенно большого развития в Германии, причем основным побудителем развития там производства синтетических лекарственных препаратов исторически явился недостаток собственных колоний и стремление заменить импортируемые природные вещества синтетическими.

До Великой Октябрьской социалистической революции в России производства синтетических лечебных веществ не существовало.

Имевшиеся в царской России химико-фармацевтические предприятия носили преимущественно кустарный характер и занимались в основном не-

сложной переработке  
ных препаратов. Вся  
средствах удовлетворя  
малли (до первой миро  
Только после Вели  
ла создаваться отече  
первой задачей котор  
мехти.

С этой целью был  
химико-фармацевтическ  
который приступил к из  
и к разработке методов  
учебных заведений, под  
промышленности.

Необходимо отметить  
базировались на резуль

Научная работа в об  
времен Ломоносова (171  
XIX века. Однако слабое  
сни лишало эти работы  
ность использовать их в

Ярким примером та  
Н. Н. Зиннина (1812—188  
влением соответствующих  
основой развития анили  
шенности в странах Запа

Особенно плодотворно  
после создания ясной теор  
ной А. М. Бутлеровым (18  
вития органической химии  
делеевым (1834—1907) пе  
Экспериментальную прове  
осуществили непосредстве  
н в (1838—1904), А. М. З  
сидельных органиков.

Только Великая Ок  
имость практически ис  
Гесских ученых, при осу  
страны, в частности, при  
ленности. Из советских у  
и развития отечественной х  
известные ученые А. М. Б  
М. В. Рубцов, Н. А. Пр  
И. Я. Постовский, Г. В. С

§ 2. Характер действия  
и синтетических лекар  
стделных болезненных яв  
Эта специфичность лек  
их действия на организм.  
Живой организм предст  
ствать лишь в строго оп  
предель. Так, например, от  
его указывает на серьезн  
к его гибели.

из химии и технология



сложной переработкой и расфасовкой ввозимых из-за границы лекарственных препаратов. Вся потребность страны в синтетических лекарственных средствах удовлетворялась ввозом из-за границы, главным образом из Германии (до первой мировой войны), а также из ряда других стран.

Только после Великой Октябрьской социалистической революции начала создаваться отечественная химико-фармацевтическая промышленность, первой задачей которой было освободиться от иностранной зависимости.

С этой целью был организован Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени С. Орджоникидзе (ВНИХФИ), который приступил к изучению вопросов синтеза лекарственных веществ и к разработке методов их производства. Одновременно был открыт ряд учебных заведений, подготовлявших кадры для химико-фармацевтической промышленности.

Необходимо отметить, что многие заграничные методы производства базировались на результатах теоретических работ наших ученых.

Научная работа в области органической химии велась в России еще со времен Ломоносова (1711—1765) и особенное развитие получила с начала XIX века. Однако слабое развитие промышленности в дореволюционной России лишало эти работы практического значения у нас, но давало возможность использовать их в странах с более развитой техникой.

Ярким примером такого положения являются упомянутые работы Н. Н. Зинина (1812—1880) по получению ароматических аминов восстановлением соответствующих нитросоединений. Результат этих работ послужил основой развития анилино-красочной и химико-фармацевтической промышленности в странах Западной Европы.

Особенно плодотворно стал развиваться в России органический синтез после создания ясной теории строения органических соединений, разработанной А. М. Бутлеровым (1828—1886). Значение этого нового учения для развития органической химии можно сравнить с влиянием открытия Д. И. Менделеевым (1834—1907) периодического закона на развитие общей химии. Экспериментальную проверку и практическое применение теории строения осуществили непосредственные ученики А. М. Бутлерова—В. В. Марковников (1838—1904), А. М. Зайцев (1841—1910) и целая плеяда других отечественных органиков.

Только Великая Октябрьская социалистическая революция дала возможность практически использовать все богатство, накопленное работами русских ученых, при осуществлении грандиозного плана индустриализации страны, в частности, при организации химико-фармацевтической промышленности. Из советских ученых особо большие заслуги в деле создания и развития отечественной химико-фармацевтической промышленности имеют известные ученые А. М. Беркенгейм, О. Ю. Магидсон, В. М. Родионов, М. В. Рубцов, Н. А. Преображенский, И. Л. Кнунянц, И. Н. Назаров, И. Я. Постовский, Г. В. Челинцев и многие другие.

§ 2. Характер действия лекарственных веществ на организм. Назначением синтетических лекарственных препаратов является устранение ими отдельных болезненных явлений.

Эта специфичность лекарственных препаратов заключается в характере их действия на организм.

Живой организм представляет собой сложную систему, могущую существовать лишь в строго определенных условиях, имеющих довольно узкие пределы. Так, например, отклонение температуры тела на 2—3° от нормальной указывает на серьезные нарушения в организме, могущие повести к его гибели.



Поэтому характер действия лекарственных средств, вводимых в организм иногда в ничтожных количествах, чрезвычайно сложен и зависит как от состава и формы препарата, так и от состояния центральной нервной системы.

Этой комбинацией физических и химических причин, и причин, связанных с психическим состоянием больного, объясняется селективное (избирательное) действие отдельных лекарственных препаратов. Вводимые в организм одним и тем же путем, например, через рот или непосредственно в кровь, одни лекарственные вещества проникают в мозговую ткань, другие задерживаются почками или печенью, третьи действуют только на нервы и мышцы сердца и, наконец, четвертые воздействуют на микробов, вызывающих заболевание.

Не вполне строгой селективностью действия объясняются побочные явления при применении тех или иных препаратов. С другой стороны, это зависит и от совмещения функциональных центров, и от взаимосвязи функций отдельных органов, а также от индивидуальной восприимчивости организма к тому или иному лекарственному веществу.

Кроме специфичности действия, отдельные лекарственные препараты делятся на причинные и симптоматические. Первые действуют непосредственно на причину болезни и устраняют ее, как, например, акрихин, поражающий возбудителя малярии, или сердечные препараты, возвращающие больной сердечной мышце нормальную силу. Вторые лекарственные препараты, не устраняя причины заболевания, уничтожают лишь вызванные им отклонения от нормы, как, например, аспирин, снижающий температуру, или пирамидон, устраняющий невралгическую боль.

Все лекарственные препараты, независимо от характера их действия, являются чуждыми для организма веществами. Все они более или менее ядовиты; иногда, действуя благотворно в одном направлении, наносят ущерб организму в другом. Например, аспирин, снижая температуру, вредно влияет на работу сердца, сульфидин, задерживая развитие микробов, вызывает при повышенных дозах воспалительный процесс в почках. От этих двух обстоятельств зависит врачебная дозировка каждого лекарственного препарата, причем желательно, чтобы необходимая для лечебного действия доза была возможно меньше, чем токсичная.

В соответствии с латинскими названиями лечебная доза (кюративная) обозначается буквой С, а без вреда переносимая (толерантная)—буквой Т. Для каждого лекарственного препарата желательно, чтобы отношение  $\frac{T}{C}$ , характеризующее терапевтическую широту его, было возможно большим.

Само собой разумеется, что в химическом отношении синтетический лекарственный препарат должен обладать возможно большей чистотой, т. е. состав и строение его должны соответствовать химической формуле данного вещества.

Требования, гарантирующие пригодность препарата к применению в качестве лекарственного средства в отношении чистоты и устанавливающие допустимое количество примесей и методы их определения, а также правила хранения и максимальную лечебную дозу, изложены в сборнике государственных стандартов на лекарства, называемом Фармакопеей.

Эти требования обязательны к выполнению как для заводов-производителей химико-фармацевтических препаратов, так и для потребителей их—аптечных складов, аптек, лечебных учреждений и врачей. Вследствие этого каждая партия (серия) химико-фармацевтической продукции может быть выпущена заводом только в случае удовлетворения всем условиям, предъ-



являемым Фармакопеей к данному препарату. Эта проверка на чистоту и содержание действующего вещества в препарате производится на заводах специальным отделом заводской аналитической лаборатории, подчиненным непосредственно директору предприятия, так, называемым Отделом технического контроля (ОТК).

В соответствии с развитием химии и технологии химико-фармацевтических препаратов и с появлением новых лекарственных средств, содержание Фармакопей периодически пересматривается Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения СССР. Он составляет дополнения к Фармакопее с описанием новых лекарственных препаратов, а также переиздает Фармакопею, исключая из нее устаревшие лекарственные средства и вводя новейшие препараты. Качество новых препаратов до включения их в Фармакопею или в дополнения к ней регламентируется временными фармакопейными статьями и техническими условиями (ТУ), утвержденными Фармакопейным комитетом.

В настоящее время действует введенное с 1 января 1949 г. VIII издание Государственной фармакопей СССР, а также первое дополнение к ней.

Лекарственные препараты расположены в Фармакопее в алфавитном порядке их латинских названий, причем все относящееся к данному препарату составляет так называемую статью, носящую свой порядковый номер.

В дальнейшем описании отдельных химико-фармацевтических препаратов мы будем давать ссылку на соответствующую статью дополнительного тиража (1952) Государственной фармакопей СССР VIII издания в краткой форме, например, «ГФ VIII, 54». Это будет означать, что данный препарат включен в VIII издание Государственной фармакопей в статью 54.

### § 3. Связь между действием лекарственных соединений и их строением.

Как лечебные, так и токсические свойства отдельных лекарственных соединений зависят от их строения и наличия в них тех или иных функциональных групп.

Так, например, введение в молекулу углеводорода галогена, аминокислотной группы, гидроксильной или карбоксильной группы сообщает им совершенно различные фармакологические свойства. Это различие зависит также от того, является ли соединение алифатическим, ароматическим или гетероциклическим.

В этом отношении удастся установить некоторые общие закономерности. Так, например, почти все наркотические препараты принадлежат к жирному ряду, а антипиретические — к ароматическому. Непредельные соединения более активны, чем предельные, изосоединения более активны, чем соответствующие соединения с нормальной цепью. Аминогруппа и фенольный гидроксил в отдельности часто придают веществу токсические свойства, но совместное их присутствие во многих случаях повышает терапевтические качества препарата. Отдельные структурные и даже оптические изомеры обладают, как правило, совершенно различными свойствами по отношению к животному организму.

Понятно, что более активными (а потому и более токсичными) оказываются соединения, молекулы которых более реакционноспособны. Наоборот, более прочные соединения действуют слабее и менее токсичны.

При этом надо иметь в виду, что введенные в организм лекарственные вещества претерпевают ряд химических превращений и доходят до места их действия уже в измененном виде. В желудке они подвергаются действию кислоты, в кишечнике — щелочи. Кроме того, в организме имеются всевозможные катализаторы, благодаря которым и осуществляется его жизнедеятельность. Они также действуют на лекарственное вещество, вызывая



1. Что составляет предмет  
2. Как возникло признание  
Беркенгейм А. М.  
средств, стр. 60, М., 1935

1. Что составляет предмет  
2. Как возникло предмет
- Беркенгейм А. М.  
ср. стр. 60, М., 1935.



В курсе проф. А. М. Беркенгейма «Химия и технология синтетических лекарственных средств» принята разбивка на группы по фармакологическому действию препаратов с классификацией их в пределах каждой группы по химическому строению.

Если в основу классификации химико-фармацевтических препаратов положить терапевтическое действие, то в одну и ту же группу попадут соединения самого разнообразного химического характера.

Но если принять классификацию лишь по химическому строению лекарственных веществ, то возникнут еще большие затруднения в силу невозможности отдельно изучать, например, совкаин (хинолиновое соединение) и новокаин (производное толуола), плазмоцид (производное хинолина) и акрихин (производное акридина) или белый стрептоцид (производное бензола) и сульфатиазол или сульфадимезин (гетероциклические соединения).

Поэтому в дальнейшем изложении мы будем в основном придерживаться классификации, принятой в курсе проф. А. М. Беркенгейма и объединяющей оба принципа, группируя лекарственные вещества по их терапевтическим свойствам и располагая их в пределах каждой группы в соответствии с химическим характером.

«Такой порядок поможет легче разбираться в химии одинаково действующих средств, легче установить связь между строением вещества и его фармакологическим действием, а также легче усвоить значение отдельных радикалов, входящих в состав молекулы лекарственных веществ, и понять, каким образом можно подойти к получению новых соединений, обладающих желательными нам фармакологическими свойствами»<sup>1</sup>.

Однако и этот принцип классификации не может быть логически проведен по всем разделам технологии лекарственных препаратов. Например, группа так называемых сульфаниламидных препаратов объединяет разнообразные по лечебному действию и химическому строению соединения. То же самое относится и к группе мышьяковых, а также содержащих сурьму и висмут, препаратов, и к группе гормонов.

На основании изложенного мы будем группировать изучаемые химико-фармацевтические препараты следующим образом.

1. Наркотические и снотворные средства, применяемые при общем операционном наркозе и для устранения бессонницы.
2. Местноанестезирующие средства, оказывающие обезболивающее действие по месту их применения.
3. Анальгетические, или болеутоляющие, средства, устраняющие боль общего характера.
4. Антипиретические, или жаропонижающие, средства.
5. Возбуждающие и сердечные средства.
6. Диуретические, или мочегонные, и противоподагрические средства.
7. Антисептические и дезинфекционные средства.
8. Противомаларийные средства.
9. Сульфаниламидные препараты.
10. Препараты, содержащие мышьяк, сурьму и висмут.
11. Гормоны и их синтетические аналоги.

#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что составляет предмет технологии химико-фармацевтических препаратов.
2. Как возникло производство лекарственных препаратов.

<sup>1</sup> Беркенгейм А. М., Химия и технология синтетических лекарственных средств, стр. 60, М., 1935.



3. Как повлияло открытие Н. Н. Зининым синтеза анилина на развитие анилино-красочной и химико-фармацевтической промышленности.

4. Что характеризует состояние химико-фармацевтической промышленности в дореволюционной России.

5. Как отразилось создание А. М. Бутлеровым теории строения органических соединений на развитие органического синтеза.

6. Дайте характеристику развития отечественной химико-фармацевтической промышленности после Великой Октябрьской социалистической революции.

7. От чего зависит характер действия лекарственных веществ на организм.

8. Какие лекарственные препараты называются причинными и какие симптоматическими.

9. Что такое терапевтическая широта лекарственного препарата.

10. Чем регламентируется качество лекарственных препаратов.

11. Что такое Отдел технического контроля.

12. Как влияет строение лекарственных препаратов на их действие.

13. В чем заключается преимущество синтетических лекарственных препаратов перед природными лечебными веществами.

14. Каковы директивы XIX съезда Коммунистической партии Советского Союза по пятому пятилетнему плану развития СССР в отношении химико-фармацевтической промышленности.

15. В чем состоит различие между терапевтической классификацией лекарственных соединений и классификацией их по химическому строению.

## НАРКОТИЧЕСКИЕ

§ 1. Действие наркотических средств на организм человека. Наркотические средства, попадая в кровь, оказывают влияние на нервную систему.

В лечебных дозах эти препараты вызывают бесчувственное и безболезненное состояние, при котором продолжают работать. В чрезмерных дозах вызывают остановку сердца, приводя к смерти.

Наркоз является как бы искусственным сном. Средства сходны с снотворными.

Изучая явление сна, великий русский ученый И. П. Павлов объяснил всю совокупность выходящих из него чередованием состояний в черном центре организма — в гипоталамусе, — состоянии более сильного торможения на все отделы мозга.

Можно сказать, что сон и наркотическое состояние — это торможение центральной нервной системы. Для того чтобы оказать свое действие, наркотические препараты должны проникать в мозг, состоящий из различных отделов.

Наркотические препараты должны, с одной стороны, растворяться в воде, чтобы легко переноситься, с другой — обладать способностью проникать в нервную систему.

Следующей точкой зрения является то, что наркотические препараты должны обладать способностью накапливаться в нервных тканях. Наркотическое действие (ср. Введение, § 2), тем самым, усиливается.

Наркотическое действие усиливается тем, чем больше наркотическое средство накапливается в нервных тканях. Наркотическое действие усиливается тем, чем больше наркотическое средство накапливается в нервных тканях.



## ГЛАВА I

### НАРКОТИЧЕСКИЕ И СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

§ 1. Действие наркотических и снотворных средств. Наркотическими, или общеанестетическими, средствами называются препараты, которые при поступлении в кровь оказывают угнетающее действие на центральную нервную систему.

В лечебных дозах эти препараты парализуют головной и спинной мозг, вызывая бесчувственное и бессознательное состояние, при котором прекращаются движения отдельных частей тела и органов; лишь сердце и легкие продолжают работать. В чрезмерных дозах они парализуют продолговатый мозг и сердце, приводя к смертельному исходу вследствие паралича дыхания и остановки сердца.

Наркоз является как бы более глубоким сном, поэтому наркотические и снотворные средства сходны по своему действию.

Изучая явление сна, великий русский физиолог академик И. П. Павлов объяснил всю совокупность высшей нервной деятельности человека и животных чередованием состояний возбуждения и торможения, возникающих в нервном центре организма—головном мозгу. Сон, по учению И. П. Павлова,—состояние более сильного и продолжительного торможения, распространившегося на все отделы головного мозга.

Можно сказать, что сон и наркоз разнятся лишь глубиной торможения центральной нервной системы.

Для того чтобы оказать свое действие, наркотические вещества должны обладать свойством проникать и накапливаться в ткани центральной нервной системы—мозга, состоящей из липоидного вещества. Для этого наркотические препараты должны, с одной стороны, обладать некоторой минимальной растворимостью в воде, чтобы иметь возможность поступать в кровяной ток и им переноситься, с другой—хорошо растворяться в жирах, липоидах, из которых состоит нервная ткань, чтобы накапливаться в ней и ею удерживаться.

С медицинской точки зрения необходимо, чтобы наркотические средства вызывали сон без предварительной стадии возбуждения (характерной, например, для действия винного спирта) и не накапливались<sup>1</sup> в организме, т. е. явление наркоза должно исчезать по прекращении их приема; кроме того, наркотические средства должны обладать большой терапевтической широтой (см. Введение, § 2), т. е. нужно, чтобы отношение  $\frac{T}{C}$  было для них особенно большим.

<sup>1</sup> Явление накопления лекарственного вещества в организме, вызывающее привыкание к нему и требующее при повторных приемах повышения дозы, называется кумулятивным (от слова «кумуляция»—накапливание).



Конкретно эти требования сводятся к тому, чтобы снотворный препарат в минимальных дозах и достаточно быстро вызывал нормальный сон без предварительного возбуждения и без последующего чувства одурманивания; наркотическое же средство должно вводиться в организм в парообразном состоянии путем вдыхания и вызывать глубокий и стойкий наркоз, который должен закончиться с прекращением ингаляции и не сопровождаться какими-либо побочными явлениями.

Очень многие вещества, относящиеся к различным классам органических соединений, способны накапливаться в нервной ткани, обладают снотворными или наркотическими свойствами. Но только небольшое число их удовлетворяет перечисленным требованиям.

К ним относятся и практически применяются:

- 1) галогенопроизводные углеводородов—хлористый этил и хлороформ;
- 2) галогеноальдегиды—хлоралгидрат;
- 3) простые эфиры—диэтиловый эфир;
- 4) ацилированные производные мочевины (уреиды)—бромурал;
- 5) производные барбитуровой кислоты (циклические уреиды диалкилмалоновой кислоты)—веронал и люминал.

§ 2. Хлористый этил и его получение. Почти все низкокипящие, т. е. легко летучие, галогенопроизводные обладают наркотическими свойствами, причем хлорпроизводные—в большей степени, чем бром- и иодпроизводные.

Практическое применение имеет главным образом хлороформ  $\text{CHCl}_3$ , реже применяется хлористый этил  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ .

Хлористый этил  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$  (ГФ VIII, 35)<sup>1</sup>—легкая летучая жидкость приятного фруктового запаха. Температура кипения 12—13°, удельный вес 0,921 (при 0°).

Хлористый этил легко сжижается при обычном давлении. Сохраняется в стальных баллонах или стеклянных ампулах, причем при комнатной температуре в них развивается давление 1,5—2 атм.

В воде хлористый этил мало растворим, но смешивается с органическими жидкостями, хорошо растворяет жиры. Горит зеленым пламенем, образуя углекислоту, воду и хлористый водород.

Медицинское применение хлористого этила двойное:

- 1) для кратковременного наркоза—путем ингаляции и вдыхания;
- 2) в качестве замораживающего обезболивающего средства при легких наружных операциях и в зубоврачебной хирургии. Это применение хлористого этила основано на его легкой испаряемости и большой скрытой теплоте испарения.

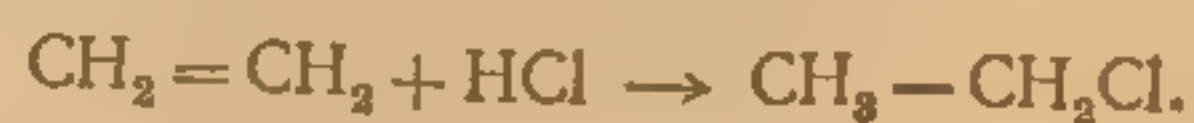
Хлористый этил может быть получен в результате взаимодействия этилового спирта (см. часть I, Алкилирование, § 4) с соляной кислотой:



Для перемещения подвижного равновесия вправо в реакционную массу прибавляют обезвоженный хлористый кальций, который связывает выделяющуюся воду; хлористый этил удаляется из сферы реакции благодаря своей летучести.

В больших количествах хлористый этил получают действием хлористого водорода на этилен, образующийся при крекинге нефти.

Эта реакция выражается уравнением (см. часть I, Галогенирование, § 3):



<sup>1</sup> Ссылка на дополнительный тираж (1952 г.) VIII издания Государственной фармакопей СССР (см. Введение, § 2).

Для оч...

ни пр...

раств...

хлористый водород

§ 3. Хлороформ и...

19) — тяжелая...

запах, сл...

ный вес 1,477—1,483.

Хлороформ...

в тепло...

ш ваете...

Хлороформ...

котик в...

щее дей...

процесс.

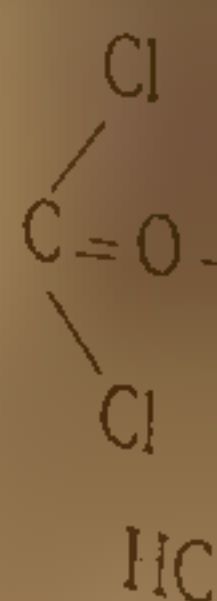
При дей...

и хлористый водород:

2С

Вследствие этого хлороформ требует особенно тщательной очистки (каждые 6 месяцев).

Кроме того, для лучшего растворения спирта (1%), хлороформ можно использовать (по мере их образования) в виде эфир углекислоты.



Получается хлороформ в щелочной среде, т. е. При действии гипохлоритов.

следующие процессы:

1) окисление спирта

2) хлорирование альдегидов

3) разложение трихлоруксусной кислоты:

CCl<sub>3</sub>COOH



Для очистки полученный технический продукт в парообразном состоянии пропускается через концентрированную серную кислоту, а затем через раствор щелочи и после конденсации в холодильнике, охлаждаемом помощью холодильного рассола, сушится твердой щелочью. Проверенный на чистоту препарат разливают в ампулы, которые затем запаивают.

§ 3. Хлороформ и его получение. Х л о р о ф о р м  $\text{CHCl}_3$  (ГФ VIII, 119)—тяжелая легкоподвижная летучая жидкость характерного эфирного запаха, сладкого и жгучего вкуса. Температура кипения  $59,5-62^\circ$ , удельный вес  $1,477-1,486$ .

Хлороформ негорюч, в воде мало растворим (в холодной больше, чем в теплой). С органическими жидкостями (за исключением глицерина) смешивается во всех отношениях. Прекрасно растворяет жиры, масла, каучук.

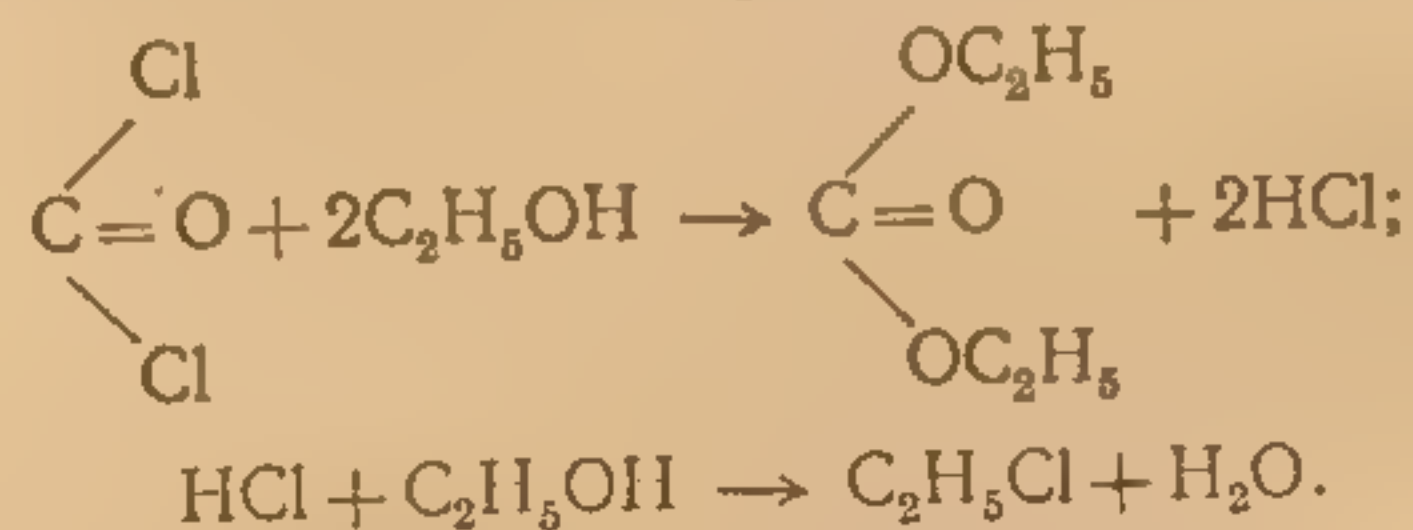
Хлороформ применяется как растворитель и как ингаляционный наркотик ввиду того, что вдыхание его паров оказывает сильное анестезирующее действие. Наружное применение хлороформа вызывает воспалительный процесс.

При действии света и воздуха хлороформ окисляется, образуя фосген и хлористый водород:



Вследствие этого хлороформ для наркоза (ГФ VIII, 120) подвергают особенно тщательной очистке, хранят в бутылках из темного стекла и периодически (каждые 6 месяцев) проверяют на пригодность.

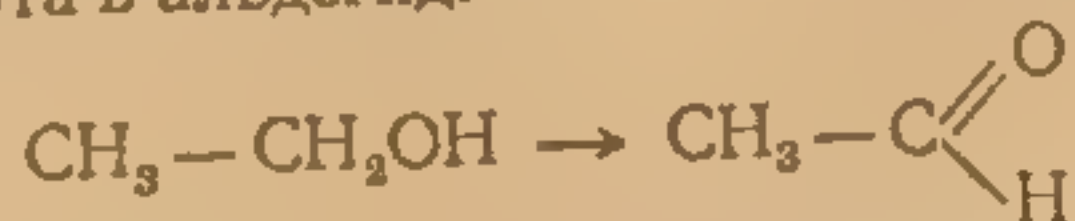
Кроме того, для лучшей сохранности хлороформ стабилизируется добавлением спирта (1%), который превращает фосген и хлористый водород (по мере их образования при хранении хлороформа) в безвредный диэтиловый эфир угольной кислоты и хлористый этил:



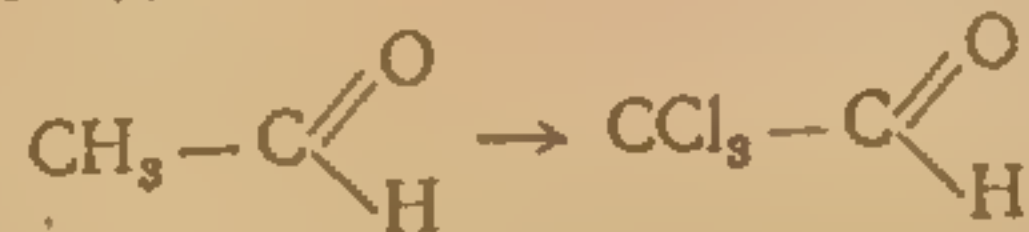
Получается хлороформ действием на этиловый спирт или ацетон хлором в щелочной среде, т. е. гипохлоритом.

При действии гипохлорита натрия на спирт последовательно идут следующие процессы:

1) окисление спирта в альдегид:



2) хлорирование альдегида в трихлоральдегид (хлорал):

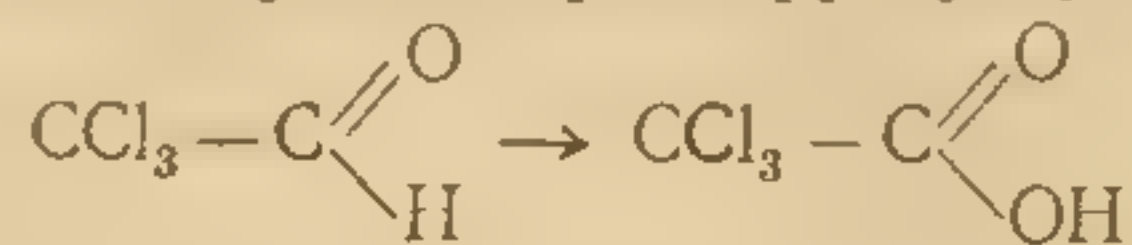


3) разложение трихлоральдегида щелочью на хлороформ и соль муравьиной кислоты:





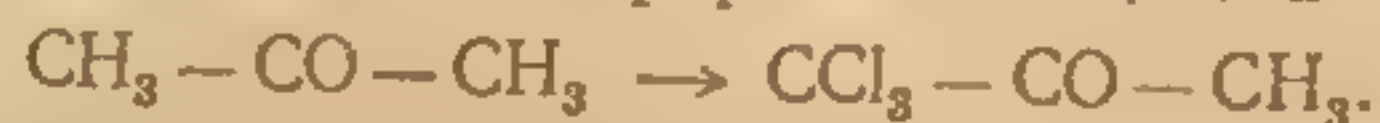
Параллельно с этим, хотя и значительно медленнее, протекает процесс дальнейшего окисления хлорала в трихлоруксусную кислоту:



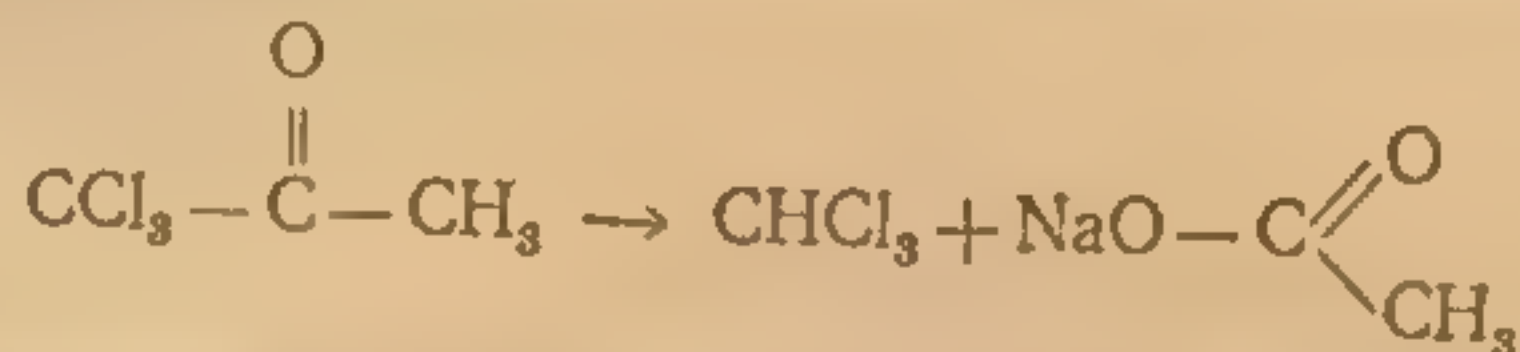
Трихлоруксусная кислота также разлагается щелочью на хлороформ и соль угольной кислоты:



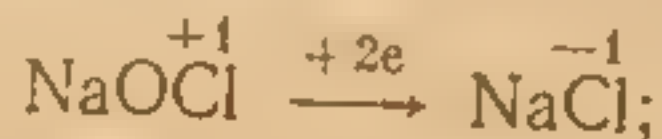
При действии гипохлорита на ацетон процесс окисления отпадает и происходит непосредственное хлорирование ацетона в трихлорацетон:



Трихлорацетон разлагается щелочью с образованием хлороформа и соли уксусной кислоты:

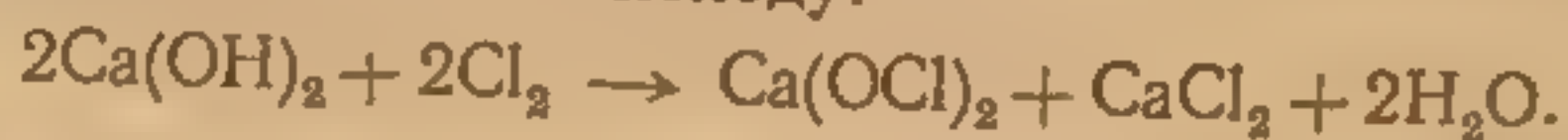


Гипохлорит—наиболее удобный реагент для осуществления приведенных реакций (см. часть I, Галогенирование, § 2, и Окисление, § 3), так как, являясь энергичным окислителем, он в то же время легко обменивает свой атом хлора на атом водорода органического радикала:

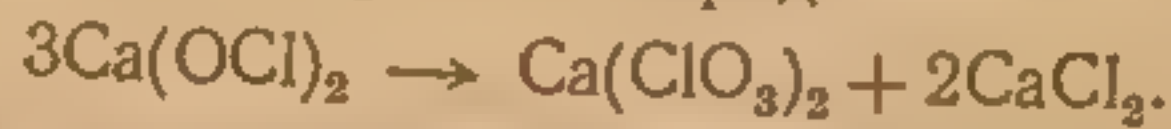


Под действием получающейся щелочи трихлоркарбонильные соединения распадаются с образованием хлороформа.

Для производства хлороформа применяют не гипохлорит натрия, а более дешевый гипохлорит кальция, который получается пропусканием хлора в известковое молоко на холоду:

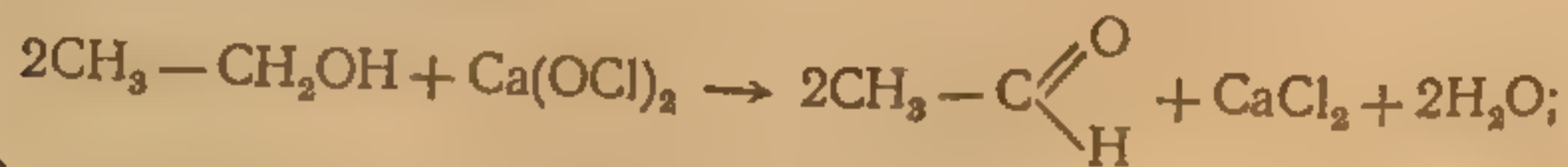


Температура при этом не должна превышать 40—45°, иначе гипохлорит перейдет в недействительные хлорат и хлорид:

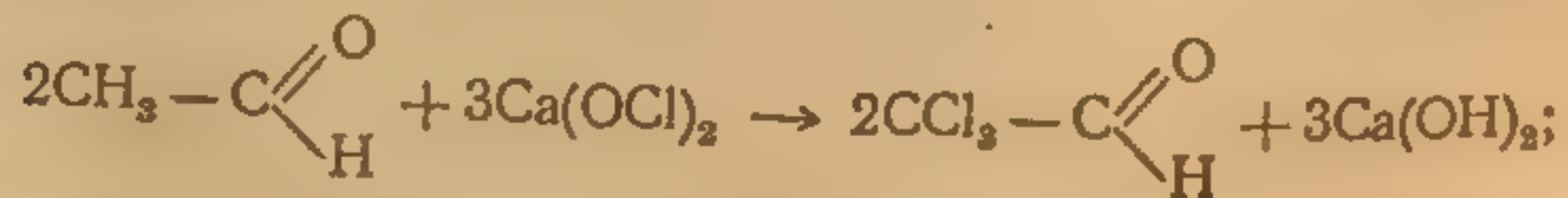


К осветленному раствору гипохлорита кальция прибавляют спирт и при температуре 40—60°, которую регулируют нагреванием или охлаждением, происходит ряд перечисленных выше реакций, приводящих к образованию хлороформа:

1) окисление спирта:

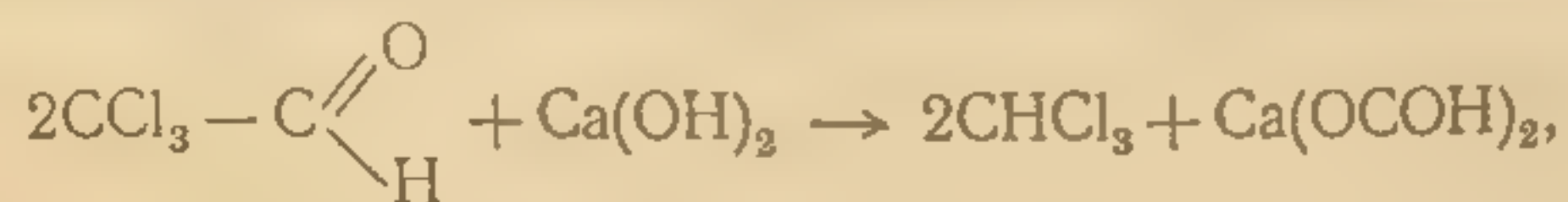


2) хлорирование альдегида:

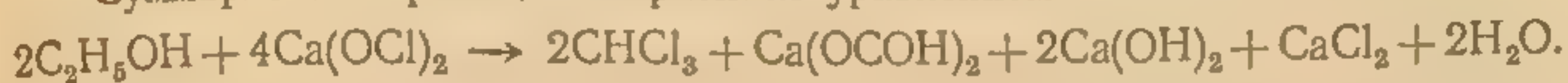




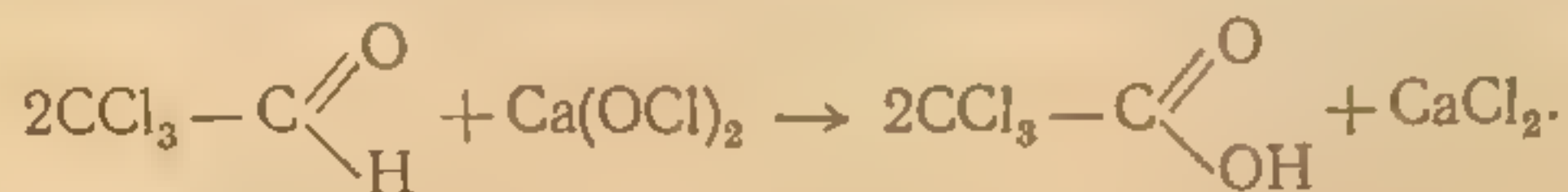
3) разложение трихлоральдегида гидратом окиси кальция:



Суммарно вся реакция выразится уравнением:



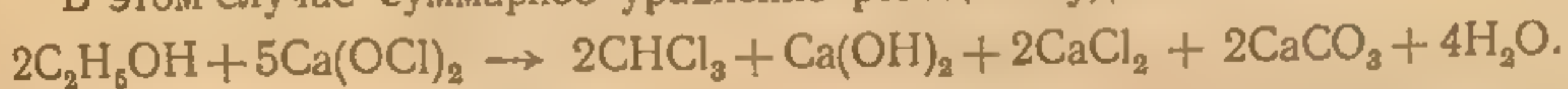
Параллельно с этим идет процесс дальнейшего окисления хлорала:



Образовавшаяся трихлоруксусная кислота разлагается гидратом окиси кальция:



В этом случае суммарное уравнение реакции будет:

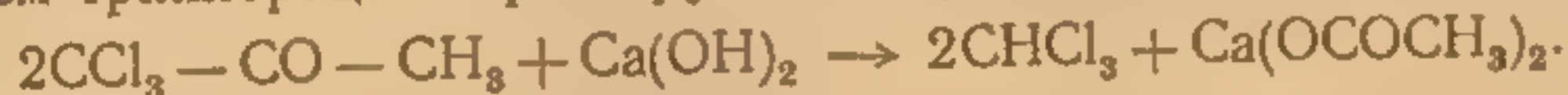


Аналогично этому протекают реакции при производстве хлороформа из ацетона.

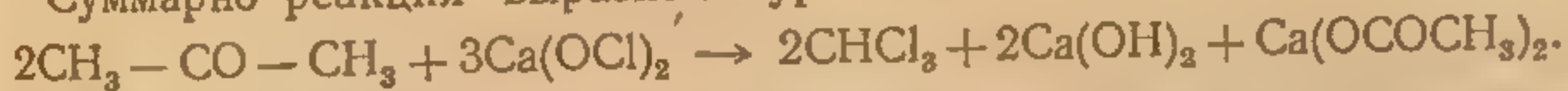
Сначала из ацетона получается трихлорацетон:



Затем трихлорацетон реагирует с гидратом окиси кальция:



Суммарно реакция выразится уравнением:



§ 4. Производство медицинского хлороформа. Производство хлороформа начинается с получения гипохлорита кальция, для чего в стальной, футерованный аппарат с мешалкой заливают известковое молоко и насыщают его хлором при перемешивании и охлаждении.

Конец хлорирования определяют анализом, причем реакция раствора должна оставаться щелочной.

Затем нерастворившимся частям извести дают осесть, светлый раствор с содержанием около 10% гипохлорита перекачивают в реактор и добавляют к нему спирт. Сначала смесь осторожно нагревают при помощи паровой рубашки до 40°, затем при реакции начинает выделяться тепло и масса закипает. Пары получающегося хлороформа вместе с небольшим количеством паров спирта и воды отгоняются через холодильник. Под конец процессом паров спирта и воды отгоняются через холодильник. Под конец процесса для отгонки остатков хлороформа в реактор дают острый пар. Полученный конденсат, состоящий из хлороформа, спирта и воды, поступает в отстойник. Нижний хлороформный слой отделяют, отмывают от спирта водой, затем отделяют воду и для удаления остатков влаги промывают купоросным маслом.

Полученный продукт выпускают под названием технического хлороформа (рис. 46).

Очисткой технического хлороформа получают хлороформ трех квалификаций:

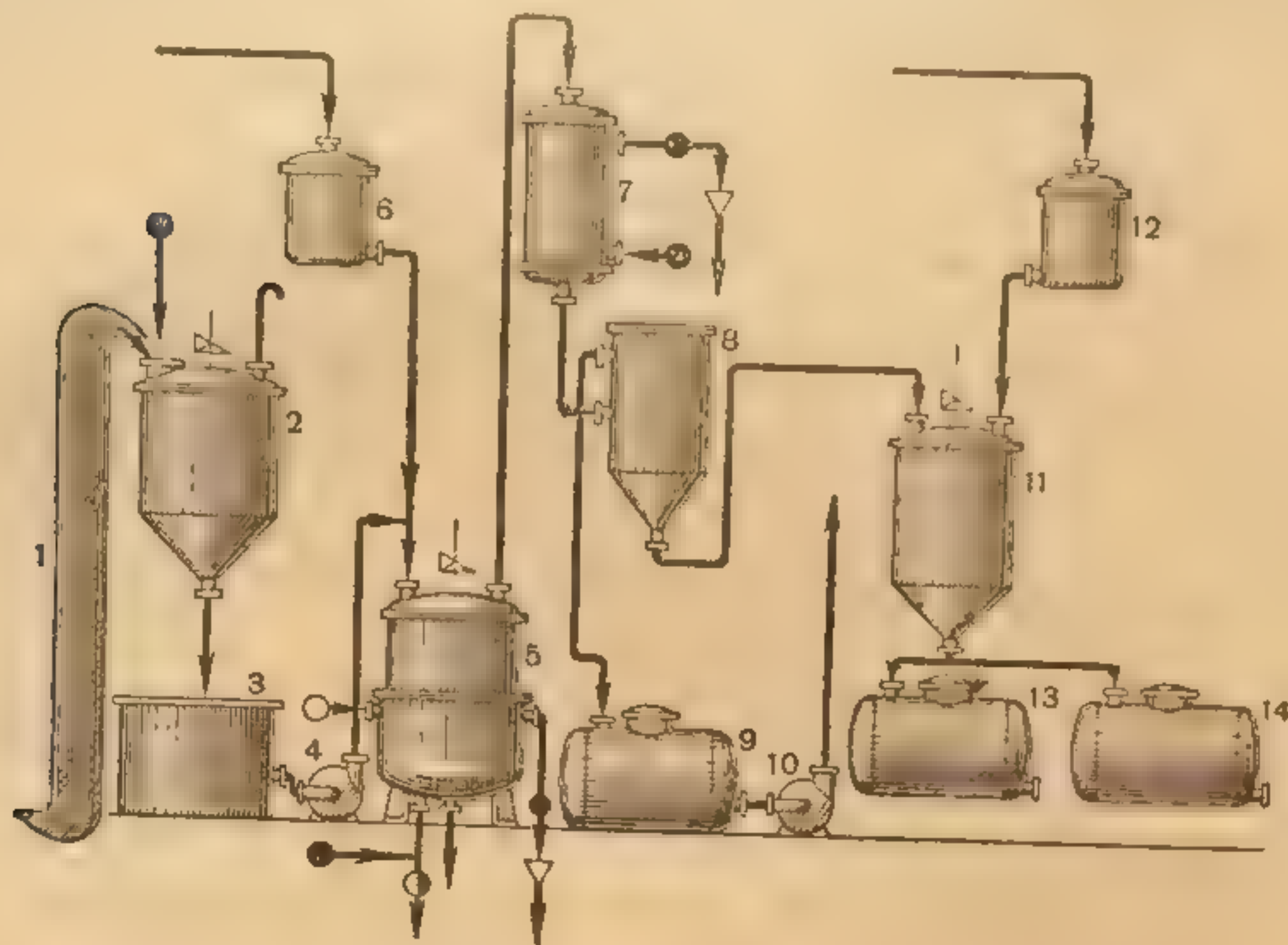
1) хлороформ чистый, применяемый в качестве консервирующего средства, а также для приготовления мазей и для внутреннего употребления;



- 3) хлороформ для наркоза.

### 1. Промывка водой.

2. Обработка крепкой серной кислотой с формалином и перегонка.



1—элеватор для хлорной известки; 2—растворитель; 3—отстойник; 4—насос для раствора гипохлорита; 5—реактор; 6—мерник для спирта; 7—конденсатор; 8—флорентийский сосуд; 9—приемник водного спирта; 10—насос для водного спирта; 11—осушитель; 12—мерник для купоросного масла; 13—приемник для отработанной кислоты; 14—приемник технического хлороформа.

- #### 4. Перегонка и сушка.

- ### 5. Консервирование, анализ и расфасовка.

Схема производства медицинского и наркозного хлороформа приведена на рис. 47.

Промывку водой производят в освинцованном аппарате с пропеллерной мешалкой равным количеством воды в течение 1½ часов. Качество промытого хлороформа контролируют удельным весом, который должен быть не ниже 1,49—1,50.

После получасового отстаивания хлороформный слой спускают из промывателя (водный слой сливают в трап) в эмалированный аппарат с эмалированной пропеллерной мешалкой, добавляют около 0,2% по весу 40% формалина, затем половинное по весу количество крепкой аккумуляторной серной кислоты (уд. в. 1,84) и ведут перемешивание в течение 7 часов. После этого смеси дают отстояться, причем хлороформ образует верхний слой.

Первая промывка и кислотная обработка имеют целью освободить хлороформ от ряда органических примесей, образовавшихся в процессе хлорирования спирта или ацетона при получении технического хлороформа.



Рис 47. Схема при изв.

Промытый и отстоявшийся хлороформом, колодой с насадкой проходят через холодильник, откуда с прокаливаемым поташом, откуда с спиртом в количестве 1 л, от перегоняют 15 кг хлороформа, сстирав полученного продукта.

Во избежание брака необходимо герметизировать, так как при употреблении в парах. Кроме того, чем медленнее качество посуды, тем медленнее спирт для кипения серебра.

Бутылки после мытья и ачачивания дважды ополаскивают и



После отстаивания реактор нагревают паром через рубашку, причем хлороформ отгоняется через холодильник в нейтрализатор. Оставшуюся в аппарате серную кислоту охлаждают и сливают в бутылки как отход.

Отгонанный хлороформ промывают в оцинкованном нейтрализаторе с пропеллерной мешалкой в течение 15 минут водопроводной водой в количестве  $\frac{1}{10}$  части от веса хлороформа, затем туда же добавляют 10% раствор едкого натра до посинения лакмусовой бумажки (щелочи идет 1—1,5 л на 500 кг хлороформа) и пускают мешалку на 20 мин. После этого водный щелочной слой сливают и хлороформ снова промывают водой.

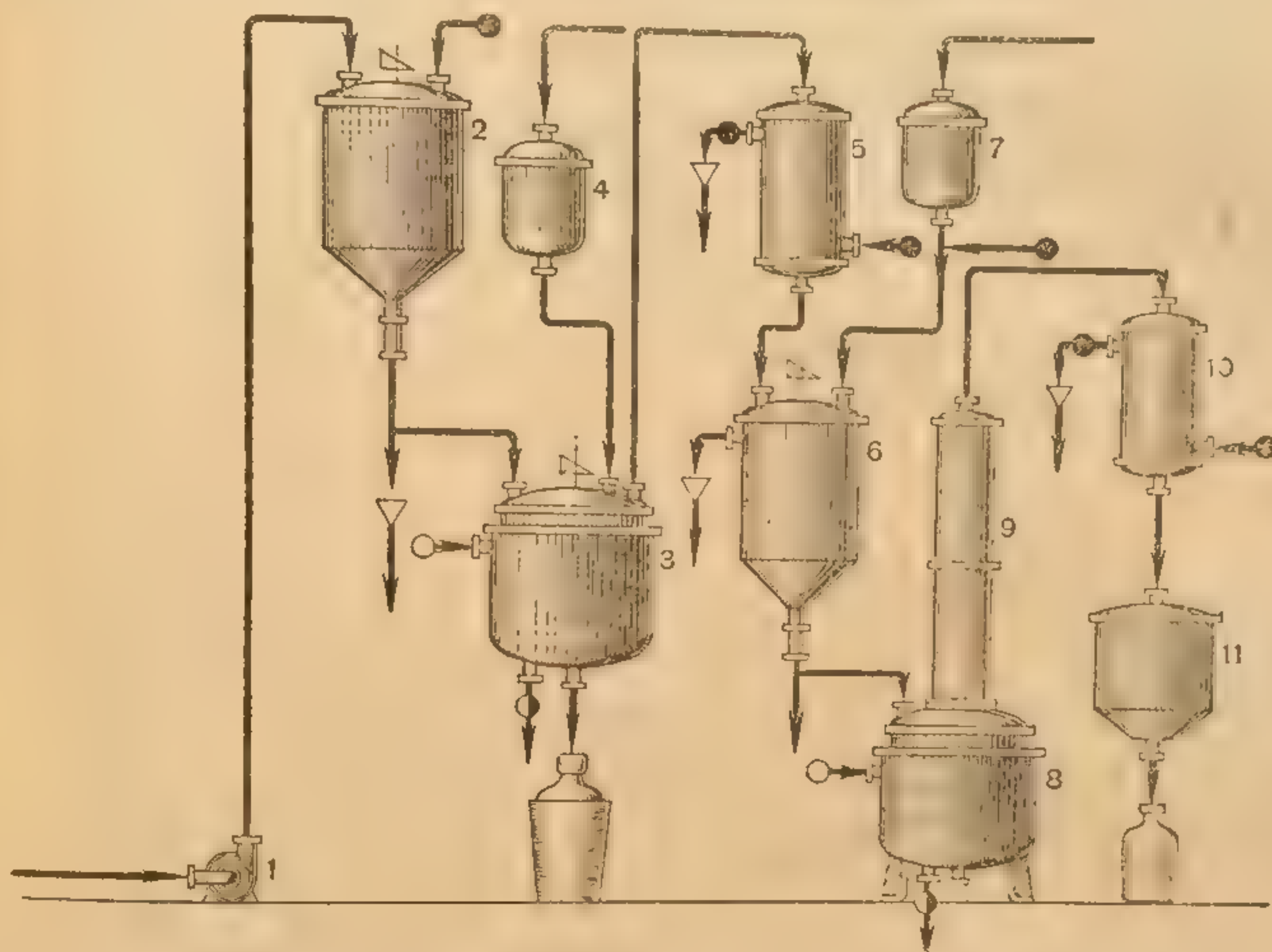


Рис. 47. Схема производства медицинского и наркозного хлороформа.

1—центробежный насос; 2—промывной аппарат; 3—аппарат для сернокислотной обработки и отгонки; 4—мерник для серной кислоты; 5—конденсатор; 6—нейтрализатор; 7—мерник для щелочи; 8—перегонный аппарат; 9—насадочная колонна; 10—конденсатор; 11—осушитель.

Промытый и отстаившийся хлороформ спускают в перегонный аппарат, снабженный колонной с насадкой из колец, и перегоняют. Пары хлороформа проходят через холодильник и полученный конденсат поступает на фильтр с прокаленным поташом, откуда стекает в бутылки с предварительно залитым спиртом в количестве 1% от веса хлороформа. Из каждой бутылки, содержащей 15 кг хлороформа, отбирается проба для определения квалификации полученного продукта.

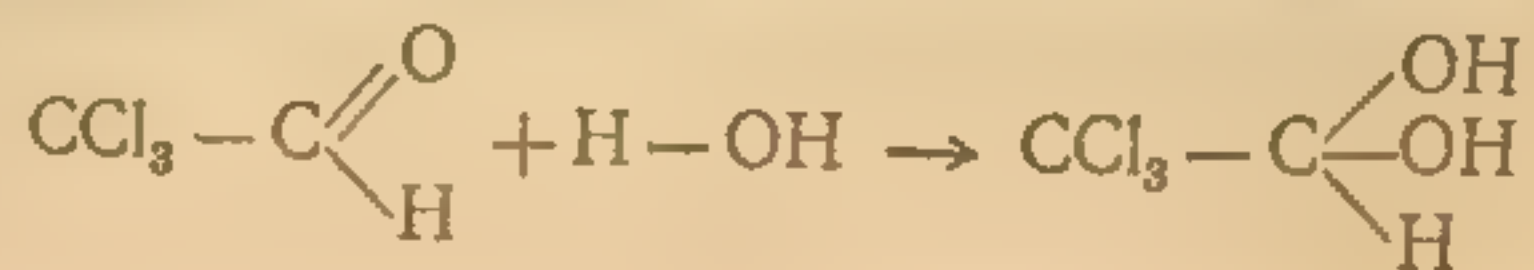
Во избежание брака необходимо, чтобы вся перегонная система была герметична, так как присутствие воздуха ведет к окислению хлороформа в парах. Кроме того, чем медленнее и равномернее ведется отгонка, тем выше качество получаемого продукта.

Спирт для консервирования предварительно очищают, обрабатывая раствором азотнокислого серебра и едким кали с последующей перегонкой.

Бутылки после мытья сначала простой, затем дистиллированной водой и сушки дважды ополаскивают наркозным хлороформом.



§ 5. Хлоралгидрат и его получение. Хлоралгидрат  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$  (ГФ VIII, 116)—кристаллическое, легко растворимое в воде соединение с температурой плавления  $57^\circ$ . Получают хлоралгидрат при смешении хлорала (жидкость, температура кипения  $98^\circ$ , удельный вес 1,512) с водой. При этом происходит сильное разогревание, как обычно при образовании кристаллогидратов:



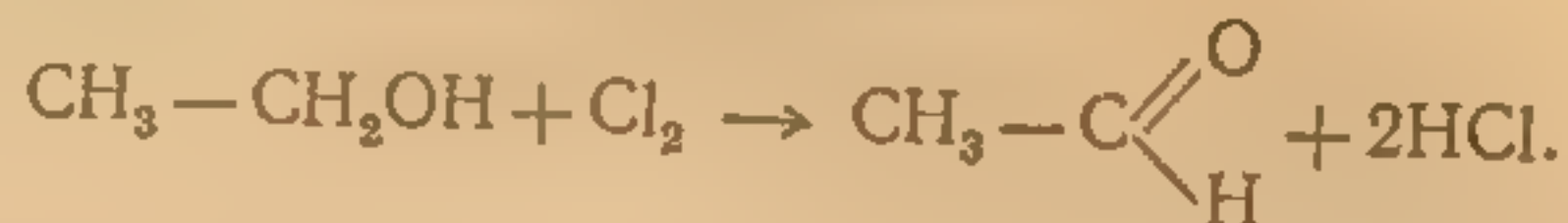
Хлоралгидрат представляет собой редкий случай гликоля с двумя гидроксильными у одного углеродного атома.

Хлоралгидрат—дешевое и эффективное успокаивающее и снотворное средство, но вследствие малой терапевтической широты может вызывать серьезные явления отравления.

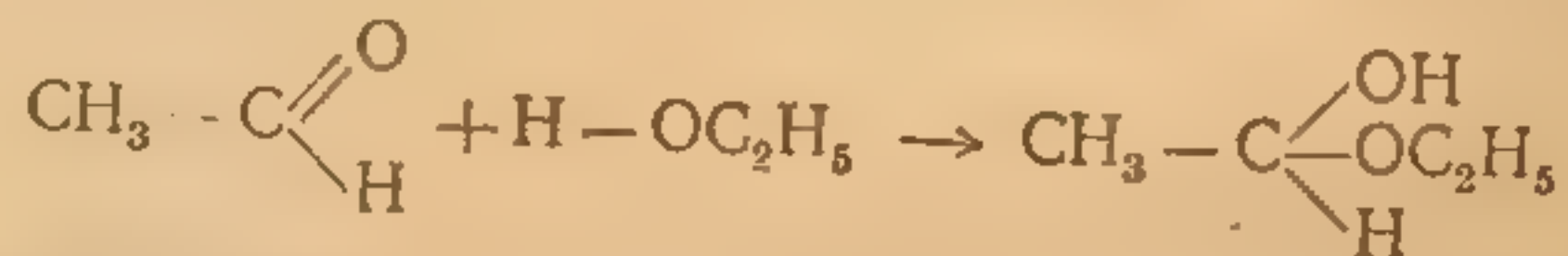
Первая стадия производства хлоралгидрата (рис. 48)—получение хлорала хлорированием водного спирта в присутствии железных стружек в качестве катализатора.

Протекают следующие реакции.

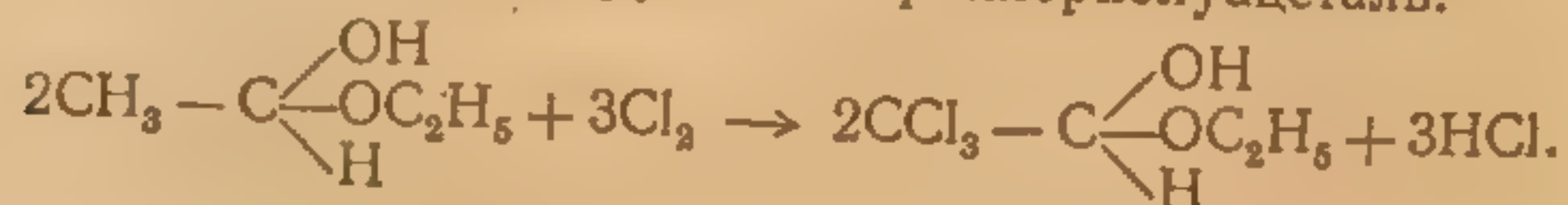
Спирт окисляется хлором в ацетальдегид:



Полученный альдегид с избытком спирта образует полуацеталь, т. е. кислый эфир двухатомного спирта, ангидридом которого является альдегид:

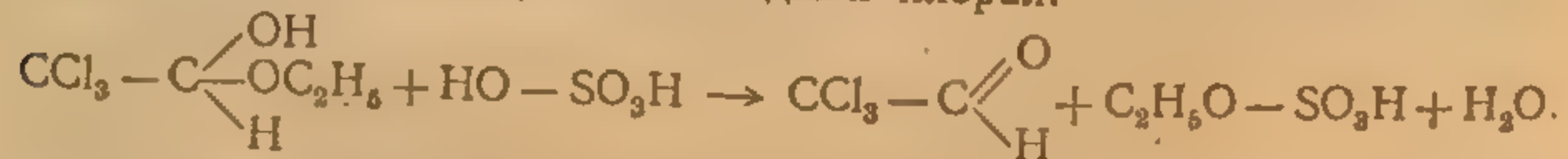


Затем полуацеталь хлорируется в трихлорполуацеталь:



Эти процессы идут постепенно и требуют сначала охлаждения, а затем нагревания.

Для разложения трихлорполуацетала его омыляют крепкой серной кислотой, причем образуется свободный хлорал:



В действительности полученная после хлорирования кристаллизующаяся масса содержит ряд продуктов разной степени хлорирования. Обработка серной кислотой ведет к разложению этих веществ и сопровождается выделением летучих хлористых соединений, например,  $\text{CH}_3\text{Cl}$  и  $\text{HCl}$ .

По окончании разложения из реакционной массы отгоняют хлорал, который затем очищают дробной перегонкой.

Вторая стадия производства—гидратация хлорала.

С водой хлорал не смешивается, поэтому для получения гидрата его растворяют в хлороформе и затем к полученному раствору добавляют рас-

Рис. 48.  
1—хлорный баллон, 2—хлорный спирт, 3—хлорный спирт, 4—хлорный спирт, 5—хлорный спирт, 6—хлорный спирт, 7—хлорный спирт, 8—хлорный спирт, 9—хлорный спирт, 10—хлорный спирт, 11—хлорный спирт, 12—хлорный спирт, 13—хлорный спирт, 14—хлорный спирт, 15—хлорный спирт, 16—хлорный спирт, 17—хлорный спирт, 18—хлорный спирт, 19—хлорный спирт, 20—хлорный спирт, 21—хлорный спирт, 22—хлорный спирт, 23—хлорный спирт, 24—хлорный спирт, 25—хлорный спирт, 26—хлорный спирт, 27—хлорный спирт, 28—хлорный спирт, 29—хлорный спирт, 30—хлорный спирт, 31—хлорный спирт, 32—хлорный спирт, 33—хлорный спирт, 34—хлорный спирт, 35—хлорный спирт, 36—хлорный спирт, 37—хлорный спирт, 38—хлорный спирт, 39—хлорный спирт, 40—хлорный спирт, 41—хлорный спирт, 42—хлорный спирт, 43—хлорный спирт, 44—хлорный спирт, 45—хлорный спирт, 46—хлорный спирт, 47—хлорный спирт, 48—хлорный спирт, 49—хлорный спирт, 50—хлорный спирт, 51—хлорный спирт, 52—хлорный спирт, 53—хлорный спирт, 54—хлорный спирт, 55—хлорный спирт, 56—хлорный спирт, 57—хлорный спирт, 58—хлорный спирт, 59—хлорный спирт, 60—хлорный спирт, 61—хлорный спирт, 62—хлорный спирт, 63—хлорный спирт, 64—хлорный спирт, 65—хлорный спирт, 66—хлорный спирт, 67—хлорный спирт, 68—хлорный спирт, 69—хлорный спирт, 70—хлорный спирт, 71—хлорный спирт, 72—хлорный спирт, 73—хлорный спирт, 74—хлорный спирт, 75—хлорный спирт, 76—хлорный спирт, 77—хлорный спирт, 78—хлорный спирт, 79—хлорный спирт, 80—хлорный спирт, 81—хлорный спирт, 82—хлорный спирт, 83—хлорный спирт, 84—хлорный спирт, 85—хлорный спирт, 86—хлорный спирт, 87—хлорный спирт, 88—хлорный спирт, 89—хлорный спирт, 90—хлорный спирт, 91—хлорный спирт, 92—хлорный спирт, 93—хлорный спирт, 94—хлорный спирт, 95—хлорный спирт, 96—хлорный спирт, 97—хлорный спирт, 98—хлорный спирт, 99—хлорный спирт, 100—хлорный спирт.

§ 6. Диэтиловый эфир.  
выраженными анестезирующими свойствами. Его стойкое наркотическое действие по строению виниль-



считанное количество дистиллированной воды. В течение нескольких дней идет кристаллизация хлоралгидрата, который трудно растворим в хлороформе.

По окончании выделения хлоралгидрата хлороформ сливают с кристаллов, которые отфуговывают, проветривают на воздухе, проверяют на чистоту и фасуют.

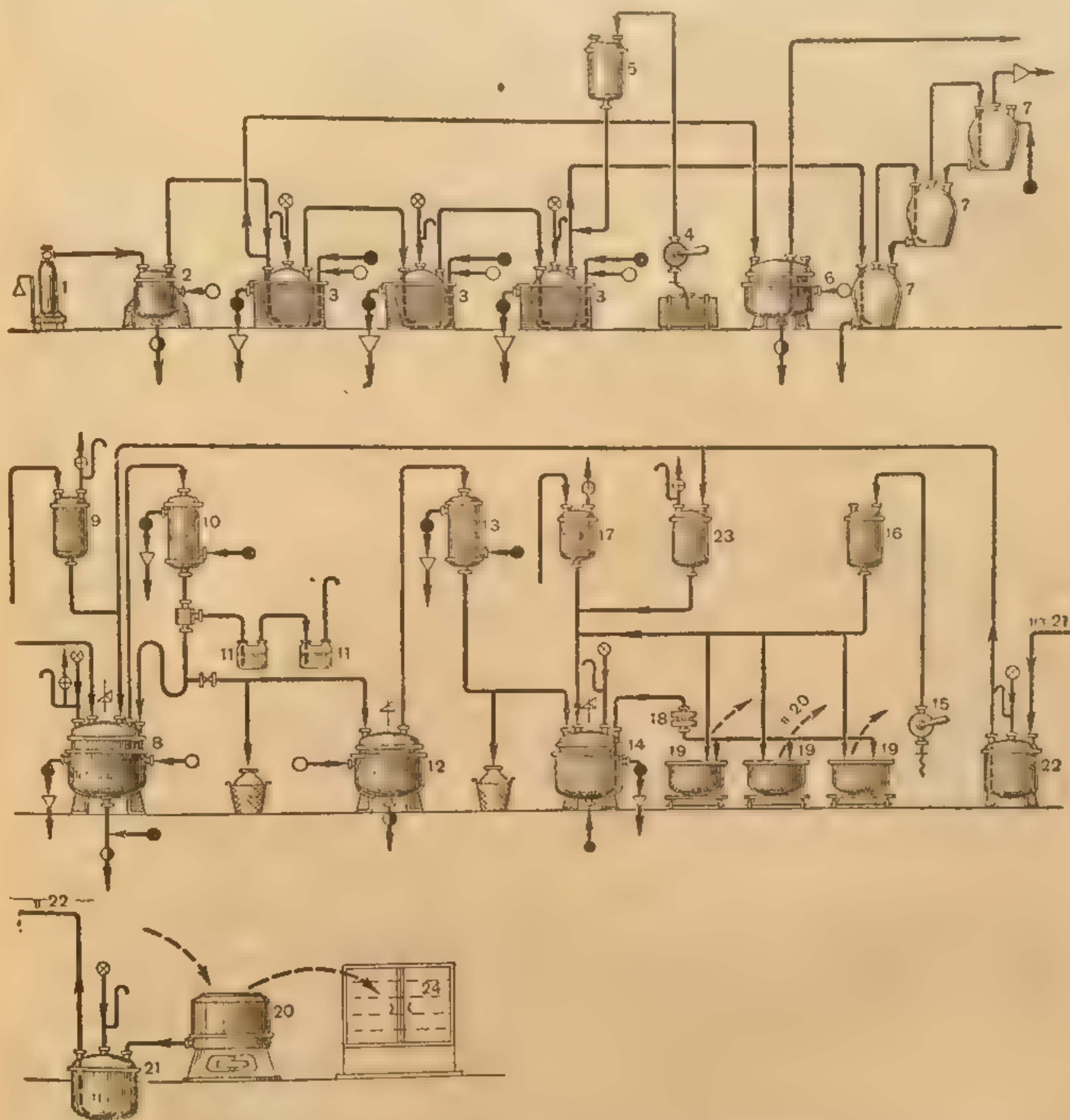


Рис. 48. Схема производства хлоралгидрата.

1—хлорный баллон; 2—испаритель хлора; 3—хлораторы; 4—ручной насос; 5—мерник для спирта; 6—сборник хлорированного спирта; 7—поглотительная система для хлористого водорода; 8—аппарат для обработки серной кислотой; 9—мерник для купоросного масла; 10—конденсатор; 11—контрольные склянки; 12—ректификатор для хлорала; 13—конденсатор; 14—аппарат для гидратации; 15—ручной насос; 16—мерник для хлороформа; 17—мерник для дистиллированной воды; 18—друк-фильтр; 19—кристаллизаторы; 20—центрифуга; 21—приемник; 22—сборник хлороформного маточника; 23—мерник для хлороформного маточника; 24—стеллажи.

§ 6. Диэтиловый эфир и его получение. Все эфиры обладают сильно выраженными анестезирующими свойствами, но наиболее дешевым и доступным ингаляционным наркотиком является обычный диэтиловый эфир.

Его стойкое наркотическое действие по сравнению, например, со сходным по строению винным спиртом объясняется большей прочностью моле-



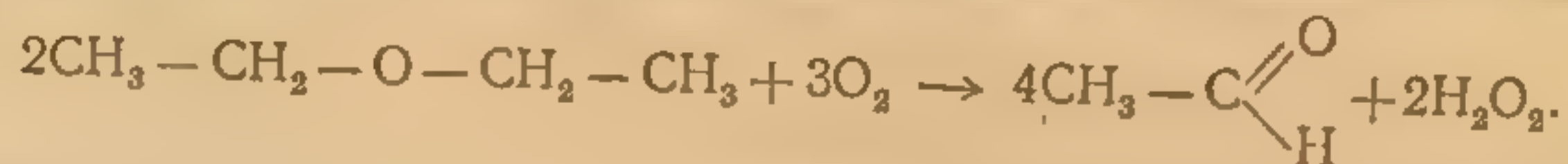
кулы, вследствие чего диэтиловый эфир разрушается в организме медленнее этилового спирта.

Однако подобно действию спирта эфирному наркозу предшествует стадия возбуждения. Поэтому, хотя с медицинской точки зрения эфирный наркоз предпочтительнее хлороформного, усыпление сначала производят хлороформом, а затем наркоз при длительных операциях поддерживают эфиром.

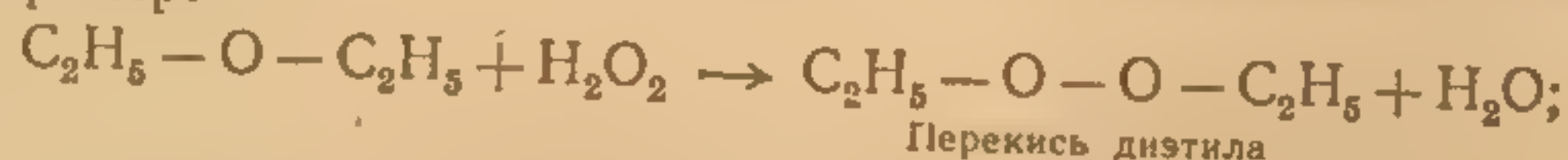
Диэтиловый эфир—легкоподвижная жидкость характерного, довольно приятного запаха. Температура кипения  $34,6^\circ$ , удельный вес 0,714. Эфир частично растворяется в воде (которая также частично растворяется в нем), смешивается с органическими растворителями и хорошо растворяет жиры и воск. В смеси со спиртом растворяет нитроклетчатку, образуя коллоидий.

Эфир чрезвычайно огнеопасен, его пары с воздухом образуют взрывчатую смесь. Воспламенение и взрыв паров происходят при  $188^\circ$ , следовательно, даже от соприкосновения с неизолированной паровой магистралью высокого давления (13—14 атм.).

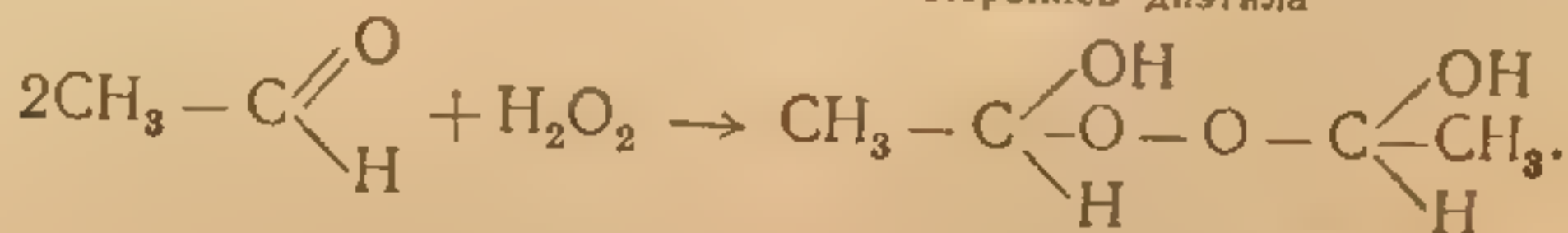
При хранении эфир более стоек, чем хлороформ, но все же окисляется кислородом воздуха с образованием ацетальдегида и перекиси водорода:



Вследствие присутствия раздражающего дыхательные пути ацетальдегида такой эфир непригоден для целей наркоза, а перекись водорода, действуя на эфир или альдегид, образует ряд перекисных соединений, как, например:



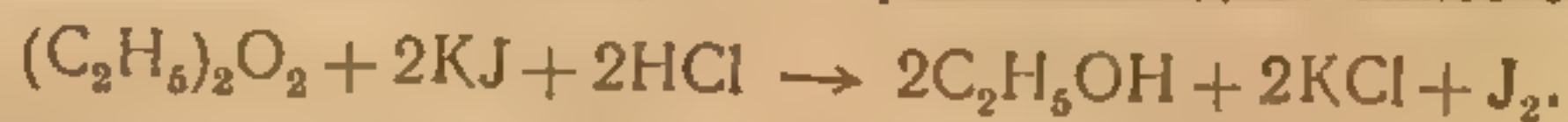
Перекись диэтила



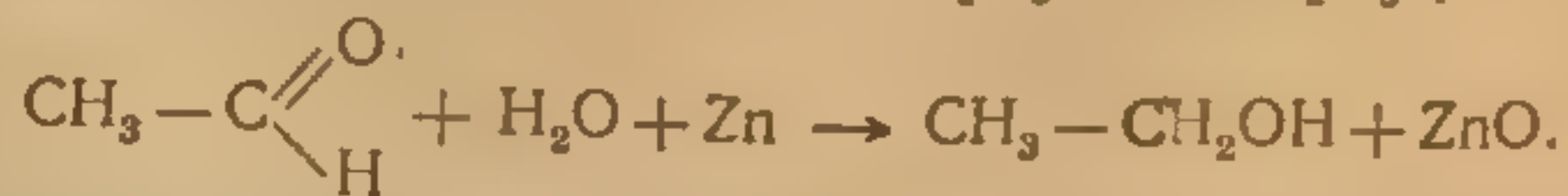
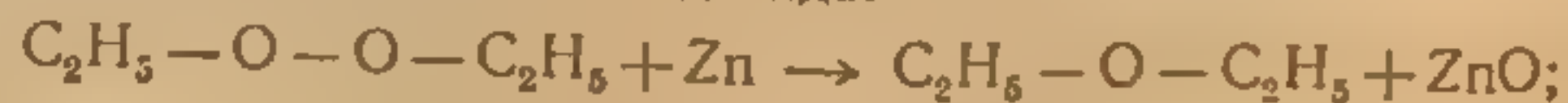
Перекись диоксэтила

Эти перекисные соединения очень взрывчаты, и их присутствием объясняются взрывы, происходящие в конце перегонки неотмытого эфира.

Наличие перекисных соединений обнаруживается взбалтыванием пробы эфира с подкисленным раствором иодистого калия. В случае присутствия перекисей выделяется иод, который с крахмалом дает синее окрашивание:



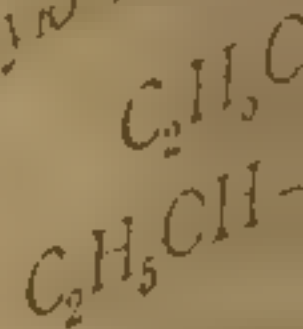
Для стабилизации эфира в него помещают железную или цинковую стружку. Присутствие активного металла обеспечивает восстановление образующейся перекиси или альдегида:



Основные недостатки эфира—его огнеопасность и низкая точка кипения.

Впервые диэтиловый эфир получен в 1540 г. нагреванием этилового спирта с серной кислотой, откуда произошло его неправильное название «серный эфир».

Реакция образования  
Алкенирований, § 121  
для кислоты, которая  
снова в серную кислоту



§ 7. Производство  
анисовых масел (ГФ VII)  
ректификата, не содержа  
полученного контактно

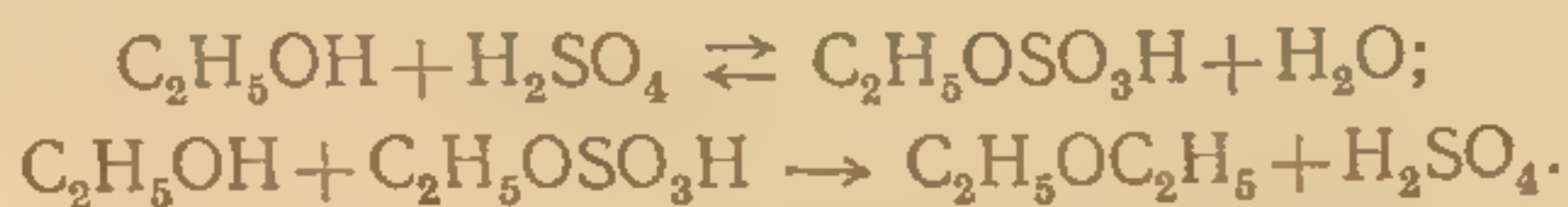


Рис. 49. Схема  
— мерник для спирта; 2 — теплооб  
менник, 3 — мерник для  
серной кислоты, 4 — колона для  
отделения эфира, 5 — мерник  
для ацетальдегида, 6 — приемник  
эфира, 7 — делитель.

Процесс ведут таким  
образом, что спирт и ку  
тор загружают спирта и ку  
свинцовый змеевик. Когда  
температура достигнет  
точки и начнется отгонка  
эфира, непрерывно пода  
ют и начинают прили  
вать. При соответствующем  
отгонки и скорости прили  
вания образующаяся вода уно  
сится в приемник. Тогда  
весь образующийся эфир  
собирается в приемнике. Тог  
да определяют количество  
эфира.



Реакция образования эфира состоит в этилировании спирта (см. часть I, Алкилирование, § 12) и протекает в две стадии: сначала образуется этилсерная кислота, которая затем этилирует вторую молекулу спирта, переходя снова в серную кислоту:



§ 7. Производство медицинского и наркозного эфира. Эфир для медицинских целей (ГФ VIII, 32) должен готовиться исключительно из спирта-ректификата, не содержащего сивушного масла, и купоросного масла, полученного контактным способом.

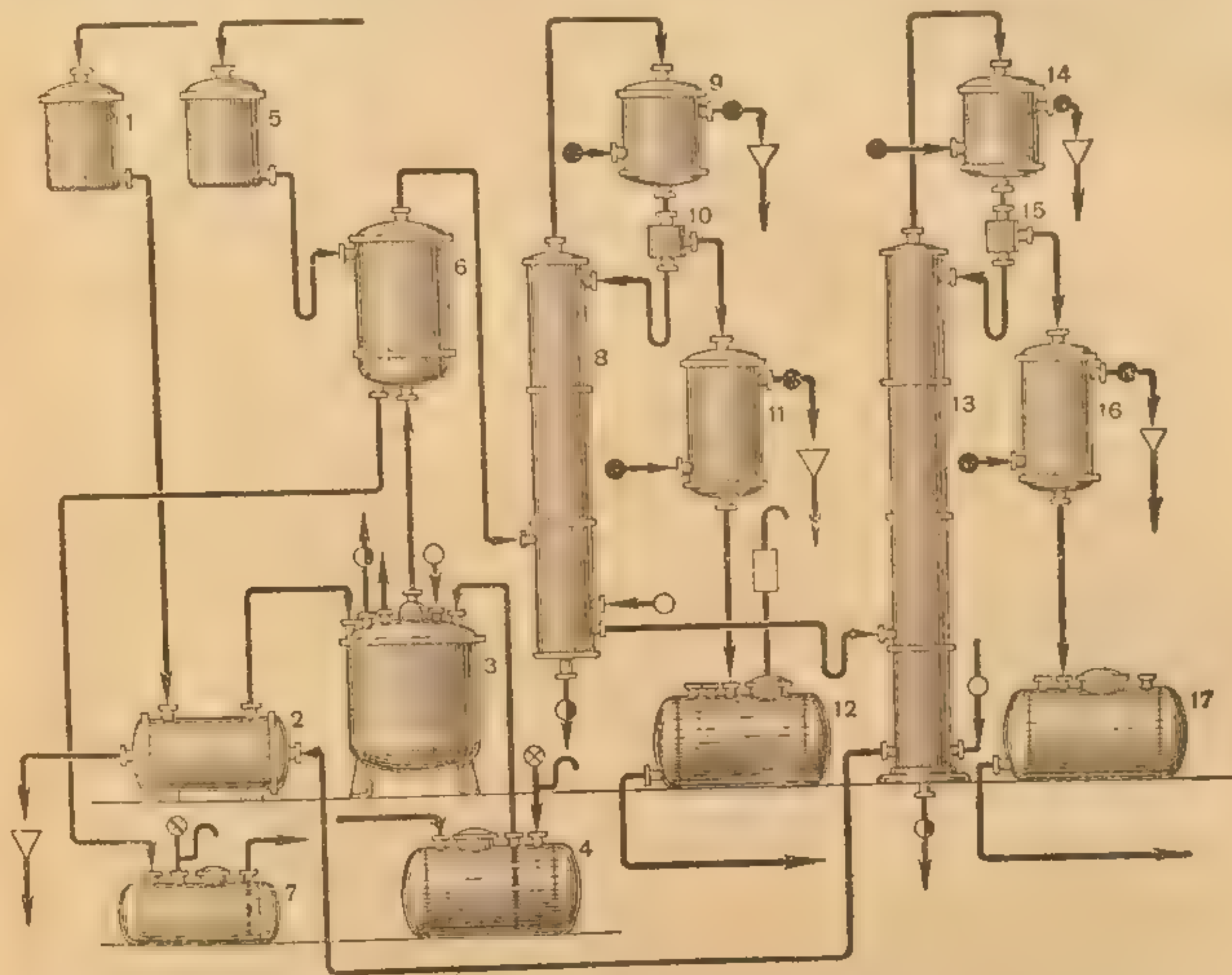


Рис. 49. Схема производства медицинского эфира.

1 — мерник для спирта; 2 — теплообменник для подогрева спирта; 3 — эфиризатор; 4 — монтаж для серной кислоты; 5 — мерник для щелочи; 6 — нейтрализатор; 7 — приемник отработанной щелочи; 8 — колонна для отделения эфира от водного спирта; 9 — дефлегматор; 10 — разделитель; 11 — холодильник; 12 — приемник эфира; 13 — колонна для укрепления спирта; 14 — дефлегматор; 15 — холодильник; 16 — разделитель; 17 — приемник спирта.

Процесс ведут таким образом, что сначала в освинцованный эфиризатор загружают спирт и купоросное масло и ведут нагревание паром через свинцовый змеевик. Когда наступит равномерное кипение этилсерной кислоты и начнется отгонка смеси паров эфира, воды и спирта, в эфиризатор начинают непрерывно подавать спирт.

При соответствующем регулировании температуры (120—125°), скорости отгонки и скорости приливания спирта удастся так наладить процесс, что вся образующаяся вода уносится парами эфира, а спирта отгоняется незначительное количество. Тогда процесс длится непрерывно месяцами (рис. 49).



При нарушении правильности процесса в эфиризаторе начнет накапливаться реакционная вода и вследствие обратимости первой реакции происходит разложение этилсерной кислоты. В результате этого процесс этилирования прекращается и приходится остановить производство. Для пуска установки нужно либо укрепить кислоту в эфиризаторе добавлением туда олеума, либо выгрузить содержимое эфиризатора и произвести новую загрузку спирта и купоросного масла.

Даже при налаженном производстве, а особенно в случае работы при температуре выше  $140^\circ$ , одновременно с основной реакцией протекает ряд побочных процессов, вследствие чего получаемый эфир содержит ряд посторонних примесей—сернистую кислоту, уксусную кислоту, ацетальдегид и др. Вследствие этого снижается выход эфира на затраченный спирт и происходит потеря серной кислоты.

К этим побочным реакциям относится разложение этилсерной кислоты при повышенной температуре, особенно в случае недостаточной подачи спирта, с образованием этилена:



Серная кислота действует на спирт окисляюще, образуя ацетальдегид и сернистый ангидрид  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{CH}_3-\text{CHO} + \text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ , а также ряд продуктов дальнейшего разложения углеродистых соединений, вплоть до образования элементарного углерода.

В результате последнего процесса содержимое эфиризатора приобретает черный цвет, а на греющих змеевиках откладывается кокс; это вызывает необходимость остановить процесс для чистки аппарата.

Образующиеся в эфиризаторе пары поступают в нейтрализатор, где промываются раствором щелочи. Из нейтрализатора смесь паров эфира, воды и спирта, не конденсируясь, поступает в непрерывно действующую ректификационную колонну. Поскольку смесь состоит из трех компонентов, для их разделения необходимо наличие двух последовательно работающих ректификационных колонн. В первой колонне от смеси отгоняется эфир, а кубовый остаток, состоящий из водного спирта, разделяется на второй колонне<sup>1</sup>.

В конечном счете получается вода, регенерированный спирт (идущий обратно на производство) и эфир, поступающий либо на склад, в качестве медицинского, либо на специальную установку для дополнительной очистки и переработки в наркозный.

Для получения наркозного эфира (ГФ VIII, 34) медицинский эфир должен быть очищен от примесей воды, спирта, ацетальдегида, перекисей и пр.

Для этого эфир подвергают многократной обработке различными реагентами (водой, растворами щелочи, перманганата калия, бисульфита натрия и сернокислой закиси железа), затем ректифицируют и, наконец, сушат твердым каустиком (рис. 50). Всего производится около 20 операций до тех пор, пока проба с реактивом Несслера (щелочной раствор иодистых солей ртути и калия  $\text{HgJ}_2 + 2\text{KJ}$ ) даст помутнение не раньше чем через 25 минут. Эта степень очистки достигается постепенно: сначала эфир выдерживает пробу в течение лишь одной минуты, затем 15 минут и т. д.

Окончательно отмытый эфир перегоняется на ректификационной колонне периодического действия со слоя воды, покрывающей греющие змеевики.

<sup>1</sup> Можно вести разделение компонентов тройной смеси и в другом порядке: сначала отогнать смесь спирта с эфиром, причем кубовый остаток первой колонны будет содержать воду, а затем произвести разделение спирта и эфира на второй колонне.

Отогранный эфир  
с 0.722—0.723 понижает  
ливают по 100 г в склянку  
и затем сполоснуты на  
чистую фольгу.

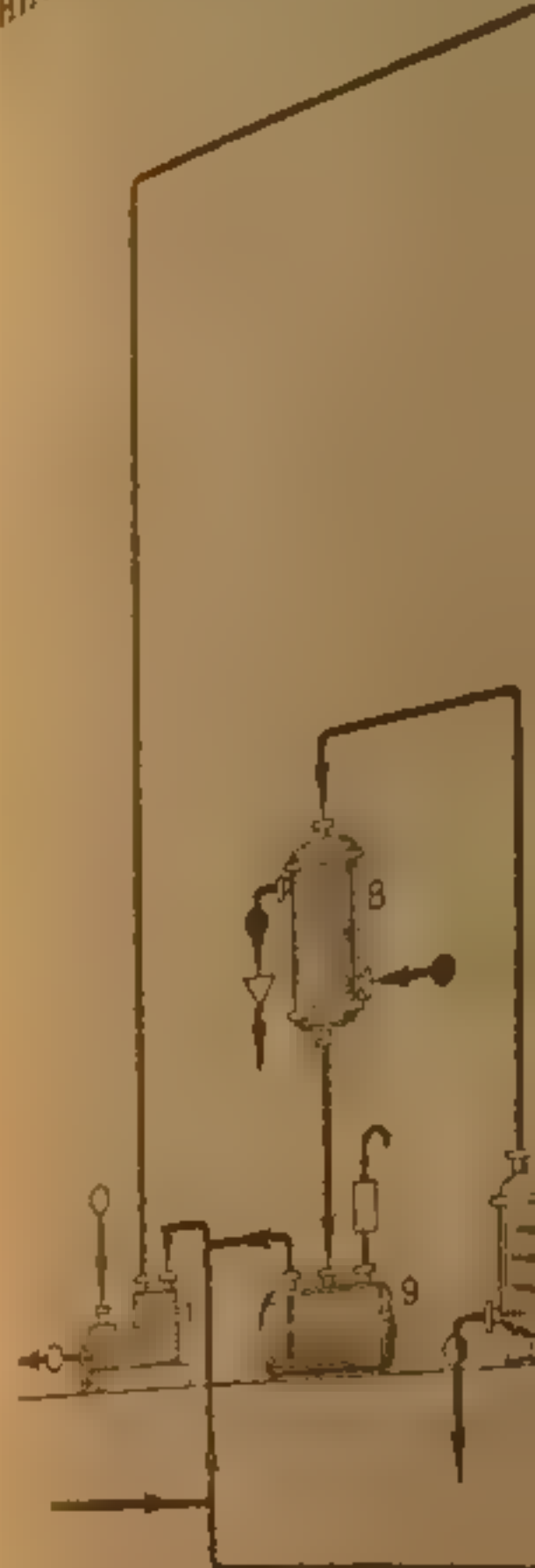


Рис. 50

1—паровой насос; 2—напор  
4—5—мерники для раство  
лодильник; 9—приемник эфи  
вик; 13—приемник голо

До выпуска с заво  
на чистоту.

§ 8. Уреиды. Бро  
ретическими свойства  
так называемые уреид  
творными препаратами

<sup>1</sup> Мочевина, или ка  
химической промышлен  
и углекислого газа под

и представляет собой тве  
хорошо растворимое в во  
 $\text{CO}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{N}-\text{HCl}$  или  $[\text{CO}$   
аммиак и соль угольной



Отогнанный эфир сушат твердой щелочью, причем его удельный вес с 0,722—0,723 понижается до 0,714—0,715. Сухой эфир фильтруют и разливают по 100 г в склянки оранжевого цвета.

Склянки и пробки должны быть тщательно вымыты, высушены и затем сполоснуты наркозным эфиром. Под пробку подкладывают алюминиевую фольгу.

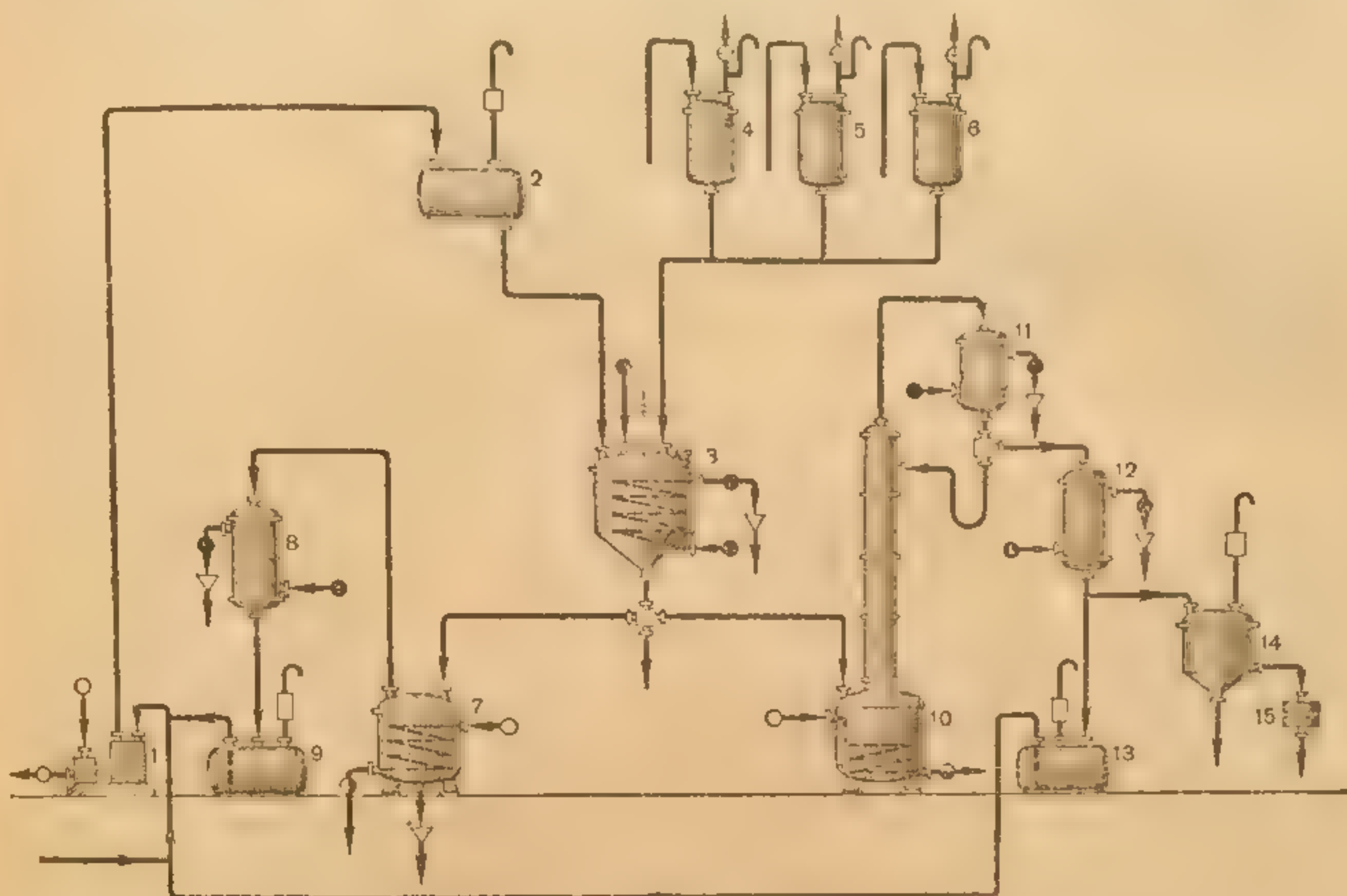


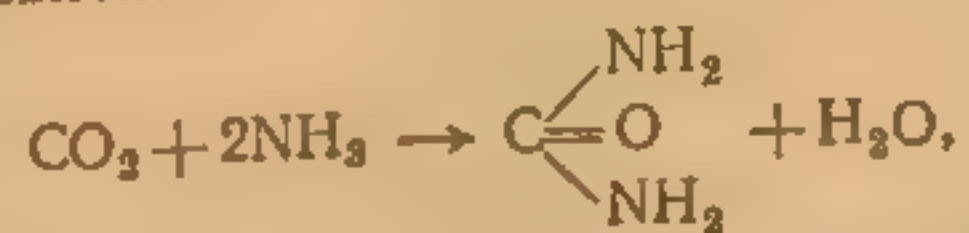
Рис. 50. Схема производства наркозного эфира.

1—паровой насос; 2—напорный бак для медицинского эфира; 3—аппарат для обработки; 4—5—6—мерники для растворов реагентов; 7—куб для отгонки эфира из промывных вод; 8—холодильник; 9—приемник эфира; 10—ректификационная колонна; 11—дефлегматор; 12—холодильник; 13—приемник головного отгона; 14—осушитель с твердой щелочью; 15—фильтр.

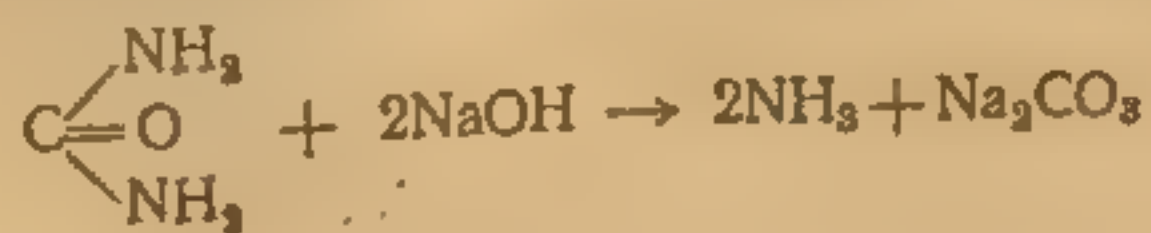
До выпуска с завода наркозный эфир подвергают тщательному анализу на чистоту.

§ 8. Уреиды. Бромурал и его получение. Мочевина<sup>1</sup> обладает лишь диуретическими свойствами. Однако получаемые при ацилировании мочевины так называемые уреиды в отдельных случаях являются эффективными снотворными препаратами.

<sup>1</sup> Мочевина, или карбамид,—полный амид угольной кислоты. Она вырабатывается химической промышленностью в больших масштабах нагреванием смеси аммиака и углекислого газа под давлением:

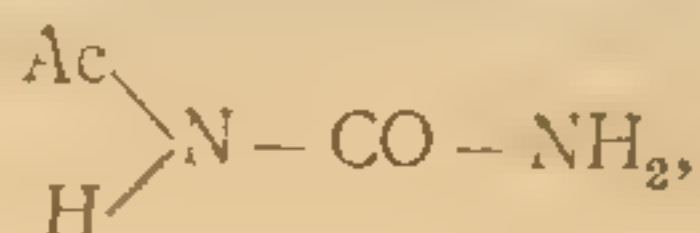


и представляет собой твердое кристаллическое вещество (температура плавления 133°), хорошо растворимое в воде. Образует соли с одним эквивалентом кислоты, например,  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{HCl}$  или  $[\text{CO}(\text{NH}_2)_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ ; щелочами омыляется, причем образуется аммиак и соль угольной кислоты:

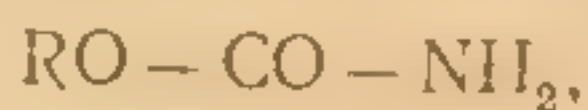




Уреиды, или ацилированные производные мочевины:

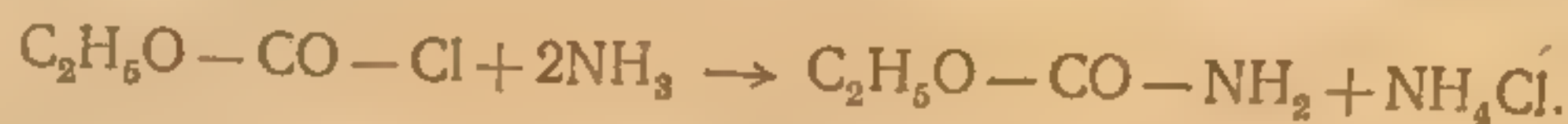


где Ac—ацил, т.е. остаток какой-либо кислоты, следует отличать от уретанов—эфиров карбаминовой кислоты (см. часть I, Ацилирование, § 4):



где R—радикал.

Уреганы также обладают снотворным действием, но в настоящее время они почти вышли из употребления. Представителем этой группы снотворных, изредка применяющимся в детской практике, является этилуретан, или просто уретан (ГФ VIII, 713), получаемый действием аммиака на хлоругольный эфир:



Из уреидов особенно ценными свойствами обладает препарат бромурал, представляющий собой уреид  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты.

Известно, что экстракт из корня растения валерианы является успокаивающим средством. Действующее начало этого экстракта—эфиры

изовалериановой кислоты  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , от наличия которых и зависит своеобразный запах валериановых капель.

С другой стороны, в качестве успокаивающего средства широко применяются неорганические бромистые препараты, как, например, бромистый натрий. Последний обладает, однако, серьезными недостатками, так как кумулируется в организме, вызывая явления бромизма—экзему и психическое угнетение.

Бромурал, удачно сочетая лекарственные начала обоих препаратов, не имеет этих недостатков.

**Бромурал** (ГФ VIII, 86) представляет собой белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, со слабым запахом. В воде малорастворим (1 : 450), растворим в 17 частях спирта, хорошо растворим в водных щелочах. Температура плавления 145—150°.

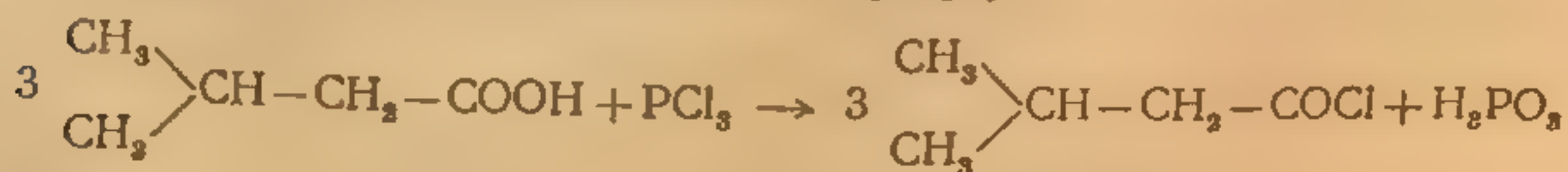
Получается бромурал ацилированием мочевины с помощью хлорангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты.

Сырьем для производства бромурала служит изовалериановая кислота, представляющая собой жидкость с резким характерным запахом, малорастворимую в воде.

Удельный вес 0,931, температура кипения 176°. Изовалериановая кислота получается окислением изоамилового спирта (см. часть I, Окисление, § 9).

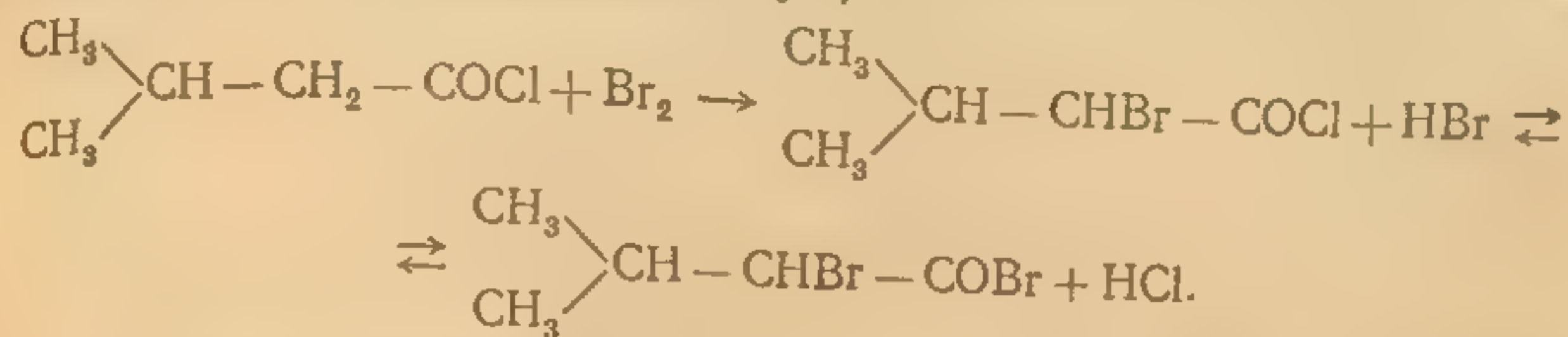
Производство бромурала из изовалериановой кислоты состоит из трех химических стадий и очистки продукта.

1. Получение хлорангидрида изовалериановой кислоты действием на безводную кислоту треххлористым фосфором:



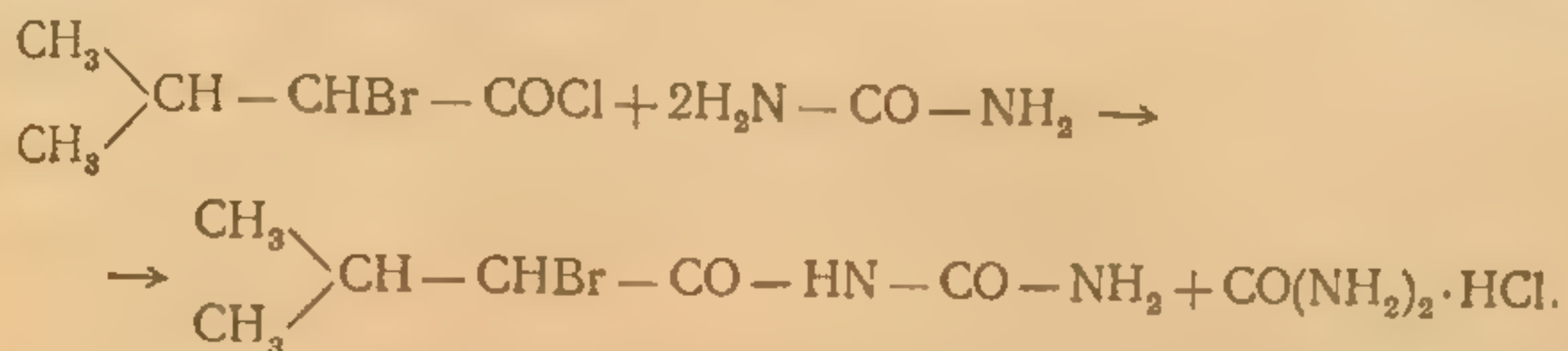


2. Получение хлорангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты действием на отделенный от фосфористой кислоты хлорангидрид жидким бромом (см. часть I, Галогенирование, § 3):

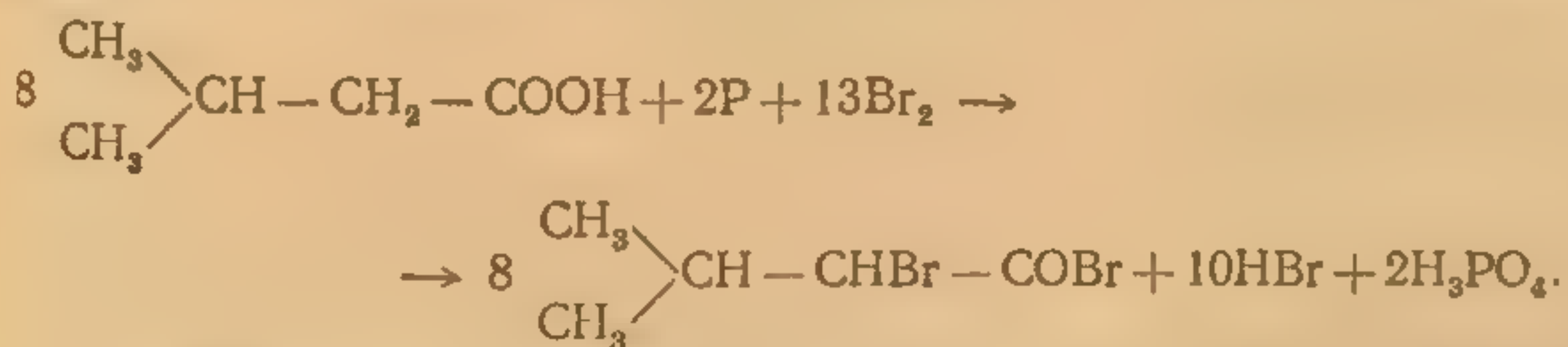


В результате подвижного равновесия образуется смесь хлорангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты с бромангидридом этой кислоты.

3. Получение уреида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты ацилированием сухой мочевины смесью галогеноангидридов, причем связывающим галогеноводород веществом служит вторая молекула мочевины, дающая соль с одним эквивалентом кислоты<sup>1</sup>:



Приведенный способ введения брома в готовый хлорангидрид более экономичен в отношении расхода брома по сравнению с методом непосредственного получения бромангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты действием на изовалериановую кислоту смесью красного фосфора с бромом по реакции:



§ 9. Производство бромурала. 1. Получение хлорангидрида изовалериановой кислоты. В сухой аппарат, сделанный из серебра или имеющий внутри серебряный вкладыш, загружают безводную изовалериановую кислоту и треххлористый фосфор. Затем в течение 12—15 часов постепенно нагревают аппарат до 95—100°, после чего мешалку останавливают и реакционной массе дают отстояться.

Нижний слой, состоящий из фосфористой кислоты, сливают в трап.

2. Получение хлорангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты. К оставшемуся в аппарате хлорангидриду при слабом нагревании постепенно добавляют из стеклянной делительной воронки бром, скорость прибавления которого регулируют по интенсивности выделения галогеноводорода, что наблюдается по промывалке с серной кислотой.

Затем нагревание (до 95°) продолжают до тех пор, пока не прекратится выделение газов, после чего аппарат охлаждают и выгружают.

<sup>1</sup> Нижеприведенное уравнение реакции ацилирования мочевины относится лишь к хлорангидриду. Бромангидрид реагирует аналогично, причем образуется бромистоводородная соль мочевины.



3. Получение уреида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты, или бромурала (рис. 51). В сухой аппарат с серебряной внутренней поверхностью загружают смесь галогеноангидридов  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты и постепенно добавляют при размешивании сухую размолотую мочевины. Реакция ацилирования идет с саморазогреванием. Во избежание загустевания массы по окончании реакции аппарат в течение нескольких часов подогревают.

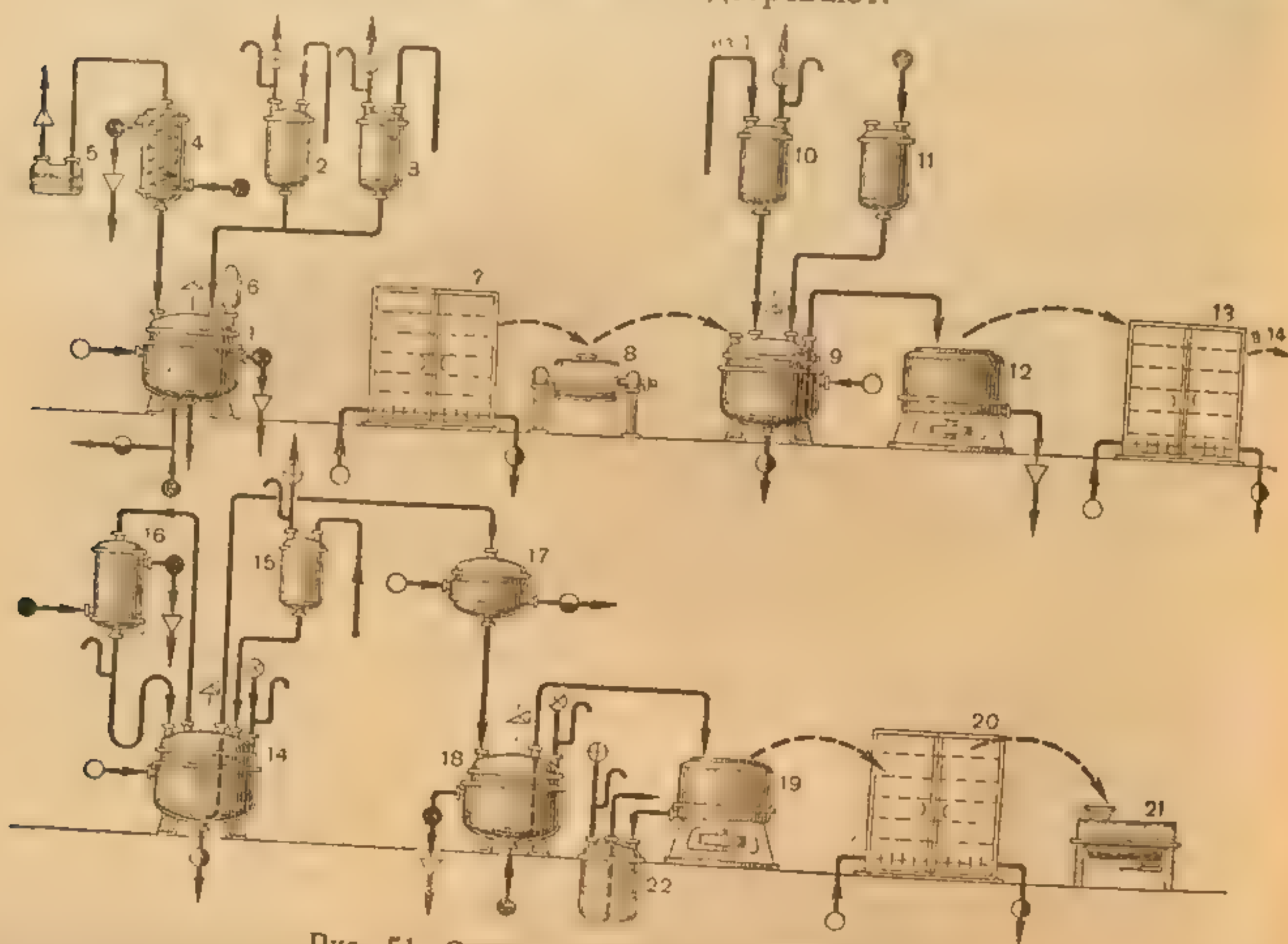


Рис. 51. Схема производства бромурала.

1—аппарат для получения хлорангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты; 2—мерник для изо-валериановой кислоты; 3—мерник для треххлористого фосфора; 4—обратный холодильник; 5—контрольная склянка; 6—воронка для загрузки брома; 7—сушилка для мочевины; 8—мельница для мочевины; 9—аппарат для ацилирования; 10—мерник для хлорангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты; 11—мерник для воды; 12—центрифуга; 13—сушилка для технического бромурала; 14—перекристаллизатор; 15—мерник для спирта; 16—обратный холодильник; 17—друк-фильтр; 18—кристаллизатор; 19—центрифуга; 20—сушилка для чистого бромурала; 21—сеялка; 22—приемник спиртового маточника.

Для растворения соли мочевины в аппарат добавляют воду, полученную массу отфуговывают, а маточник выливают в трап.

Полученный технический бромурал промывают на центрифуге водой до нейтральной реакции на конго, затем выгружают и сушат при  $50^\circ$ .

4. Очистка технического бромурала. Технический бромурал растворяют при нагревании в  $80^\circ$  спирте, затем добавляют активированный уголь и раствор перекачивают через обогреваемый друк-фильтр в кристаллизатор.

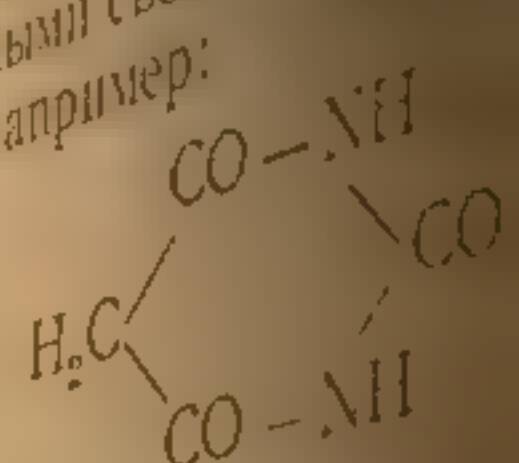
Закристаллизовавшуюся массу отфуговывают и промывают несколько раз спиртом и водой.

Чистый бромурал сушат при  $50^\circ$ , просеивают, анализируют и фасуют.

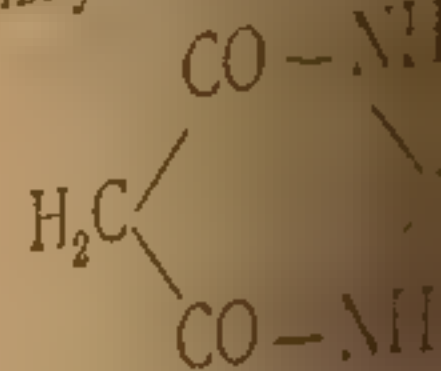
Спиртовой маточник используют для следующей перекристаллизации, а по загрязнении направляют на упаривание. Отогнанный слабый спирт идет на укрепление, а остаток из аппарата поступает на очистку вместе с техническим бромуралом.

§ 10. Производство бромурала  
Строительные свойства  
Новый кислоты

Один из амидов  
кислотными свойствами  
соли, например:

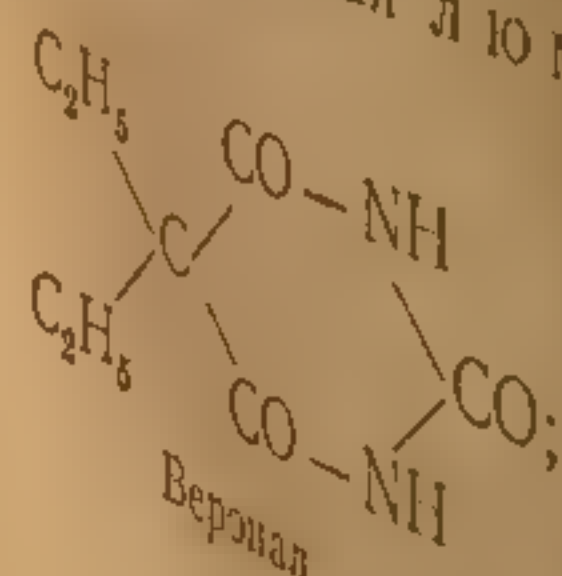


Эта реакция объясняется  
лоты в енольную форму



Атомы водорода метиле  
кис и в малоновой кислоте,  
калы:

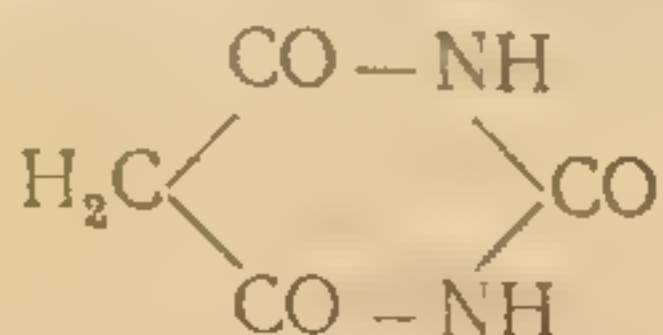
Сам барбитуровая кис  
производные, получаемые за  
различными радикалами, о  
Из этих двузамещенных бар  
имеет диэтилбарбитуровая к  
по строению соединений, явл  
ровой кислоты, как, напр  
ровая кислота, а также а  
кислота, называемая люм



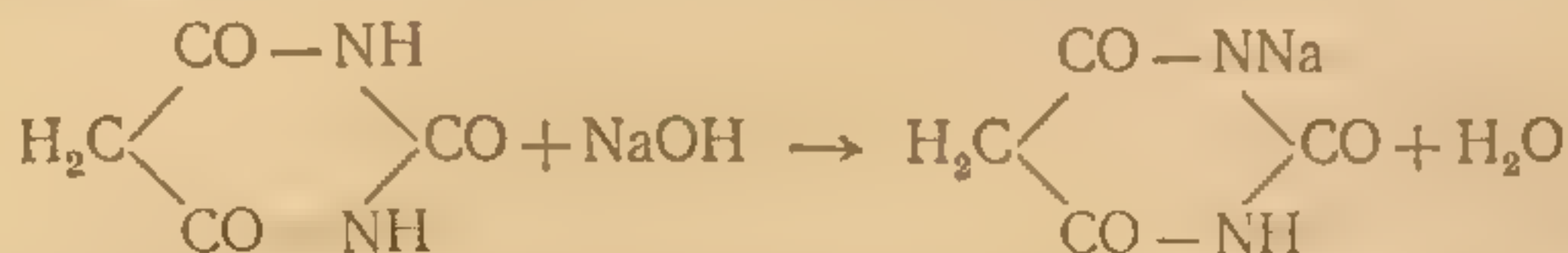
§ 11. Веронал и его полу  
лата,—одно из наиболее упот



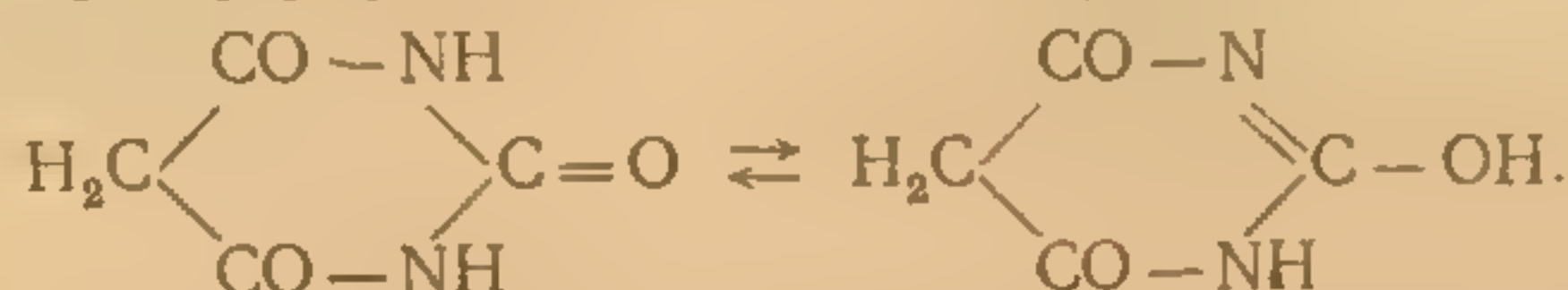
§ 10. Производные барбитуровой кислоты. Барбитуровая кислота представляет собой циклический диуреид, причем ацилом служит остаток малоновой кислоты—малонил (см. часть I, Ацилирование, § 7):



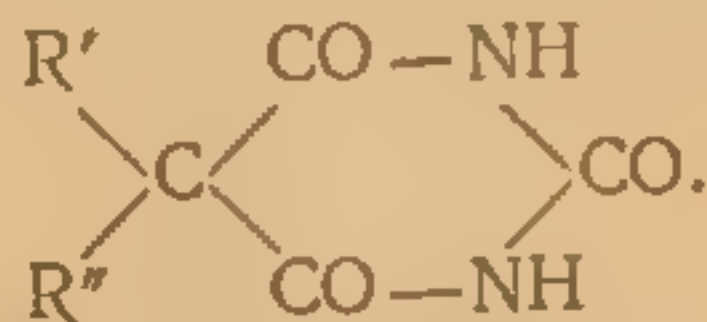
Один из амидных атомов водорода барбитуровой кислоты обладает кислотными свойствами и дает с щелочами соответствующие металлические соли, например:



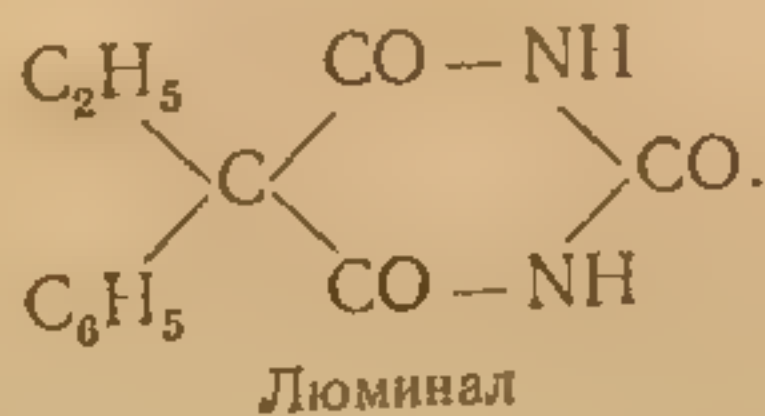
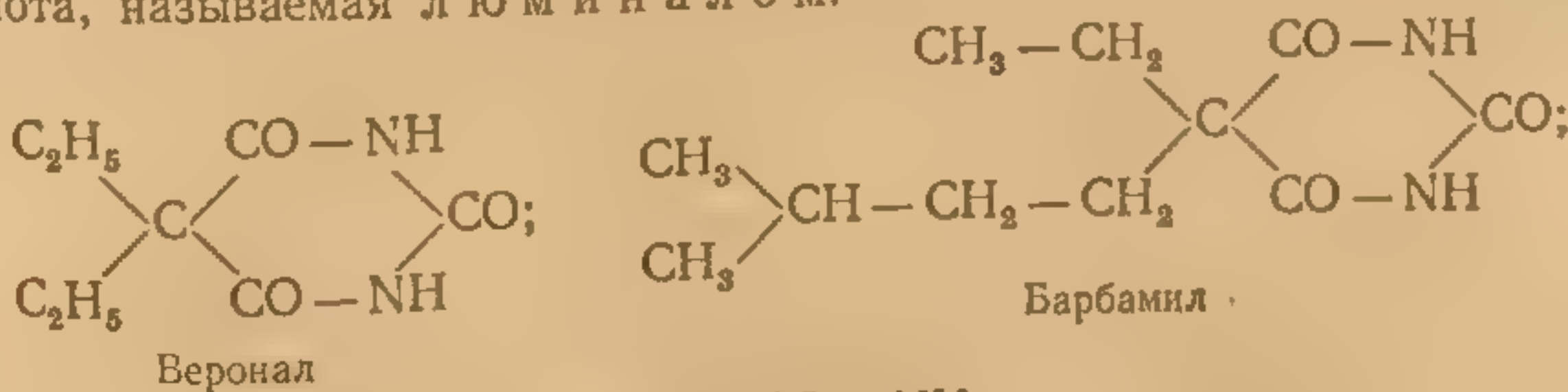
Эта реакция объясняется таутомерным превращением барбитуровой кислоты в енольную форму (см. часть I, Ацилирование, § 6):



Атомы водорода метиленовой группы барбитуровой кислоты, так же как и в малоновой кислоте, способны обмениваться на металл или радикалы:



Сама барбитуровая кислота не обладает лечебным свойством, но ее производные, получаемые замещением атомов водорода метиленовой группы различными радикалами, оказывают характерное снотворное действие. Из этих двузамещенных барбитуровой кислоты особенно большое значение имеет диэтилбарбитуровая кислота, или веронал, и ряд сходных с ним по строению соединений, являющихся алкильными производными барбитуровой кислоты, как, например, барбамил, или этилизоамилбарбитуровая кислота, а также арильное производное—этилфенилбарбитуровая кислота, называемая люминалом:



§ 11. Веронал и его получение. Веронал, или диэтилбарбитуровая кислота,—одно из наиболее употребляемых снотворных средств. Он вызывает

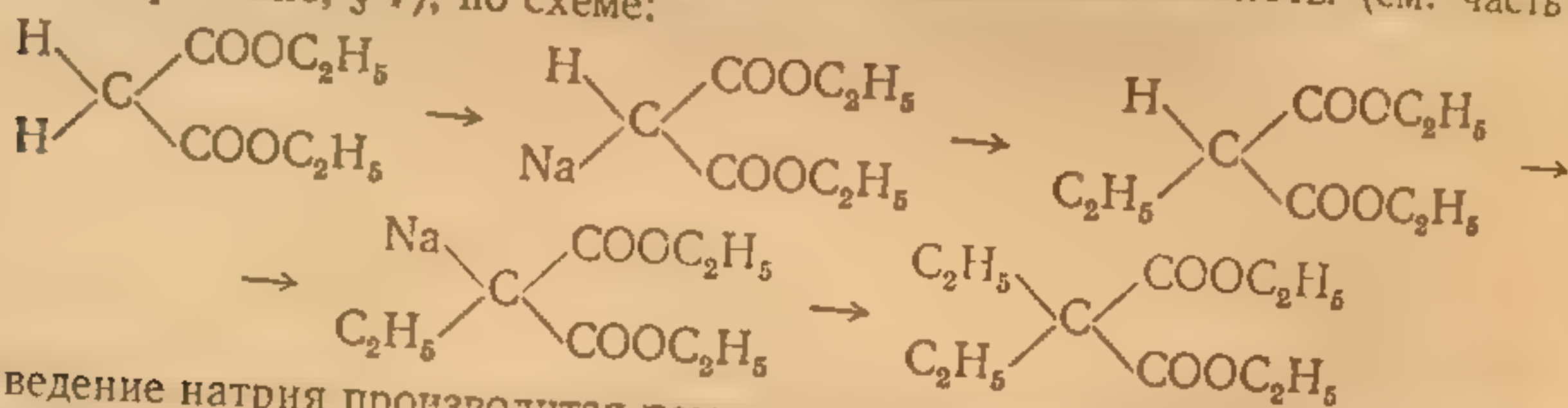


спокойный сон, не угнетая кровообращения и дыхания. Правда, при длительном применении веронала наблюдается привыкание вследствие медленного вывода его из организма. Из этих соображений веронал заменяют иногда его натриевой солью—мединалом, которая вследствие более легкой растворимости действует быстрее веронала, но и быстрее его выводится из организма.

**Веронал** (ГФ VIII, 721)—белый кристаллический порошок слабо-горького вкуса, без запаха. Температура плавления 189—191°. Растворим в 170 частях холодной и 15 частях кипящей воды. Водные растворы веронала имеют кислую реакцию (рН около 5). Хорошо растворим в спирте и в водных щелочах.

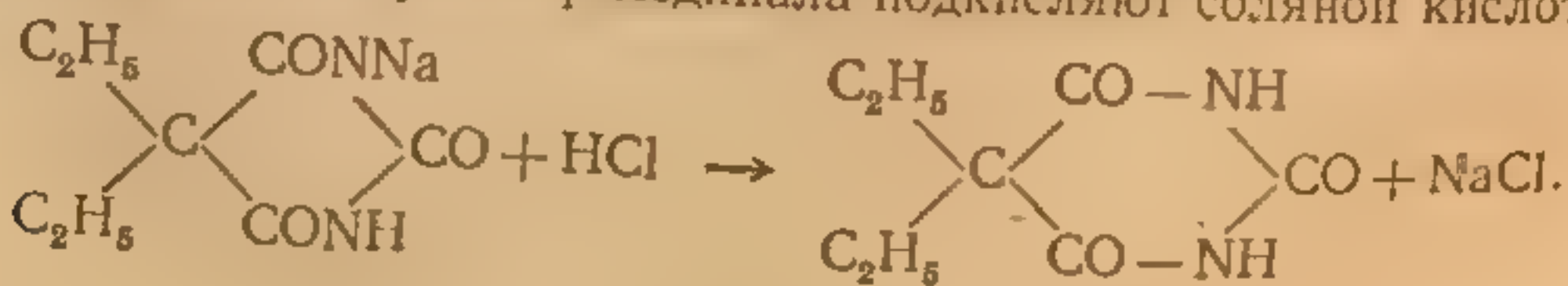
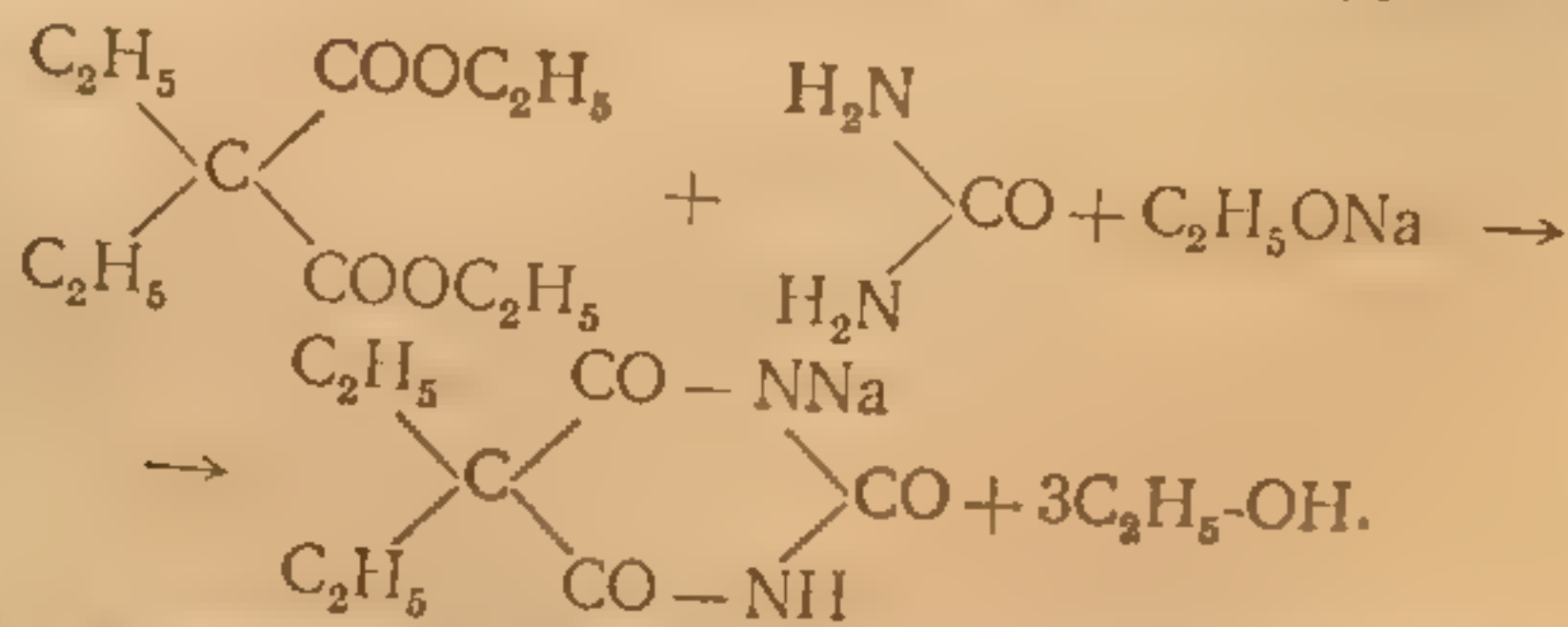
Сырьем для производства веронала и сходных с ним по строению препаратов служит важный полупродукт химико-фармацевтической промышленности—диэтиловый эфир малоновой кислоты, или просто малоновый эфир (см. часть I, Ацилирование, § 10), представляющий собой бесцветную, малорастворимую в воде жидкость фруктового запаха, удельного веса 1,15. Температура кипения 199°.

Первым этапом синтеза веронала является последовательная замена обоих атомов водорода метиленовой группы малоновго эфира сначала натрием, а затем этильными радикалами, т. е. алкилирование малоновго эфира с превращением его в эфир диэтилмалоновой кислоты (см. часть I, Алкилирование, § 7), по схеме:



Введение натрия производится помощью алкоголята, а само этилирование—действием бромистого этила. Диэтиловый эфир диэтилмалоновой кислоты представляет собой не смешивающуюся с водой жидкость удельного веса 1,004. Температура кипения около 212°.

Следующей стадией получения веронала является ацилирование сухой мочевины эфиром диэтилмалоновой кислоты в присутствии алкоголята натрия, причем образуется натриевая соль диэтилбарбитуровой кислоты, или





Выпавший трудно растворимый в воде веронал очищается перекристаллизацией из воды с применением активированного угля.

§ 12. Производство веронала. Производственный процесс синтеза веронала из малонового эфира состоит из следующих технологических стадий.

1. Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты (этилирование малонового эфира).

2. Получение диэтилбарбитуровой кислоты (ацилирование мочевины).

3. Очистка технического веронала.

Первым двум стадиям предшествует вспомогательная операция получения алкоголята натрия.

#### 1. Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты (рис. 52)

А. Приготовление алкоголята натрия. В аппарат, снабженный рубашкой для нагрева и охлаждения маслом и обратным холодильником, охлаждаемым также маслом, загружают абсолютный этиловый

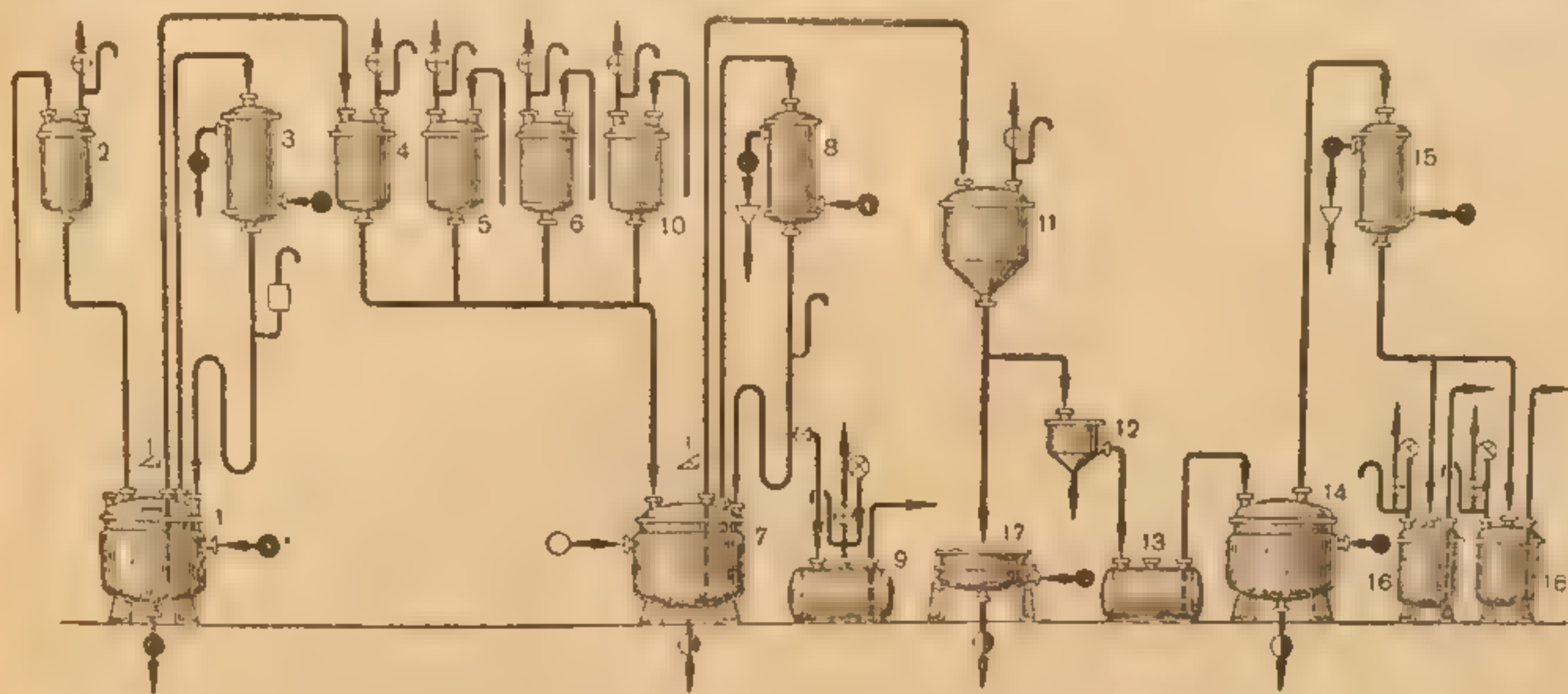


Рис. 52. Схема производства диэтилмалонового эфира.

1—аппарат для получения алкоголята; 2—мерник для абсолютного спирта; 3—обратный холодильник; 4—мерник для раствора алкоголята; 5—мерник для малонового эфира; 6—мерник для бромистого этила; 7—аппарат для этилирования; 8—холодильник; 9—приемник отгона; 10—мерник для воды; 11—делительная воронка; 12—осушитель с сернокислым натрием; 13—приемник сухого эфира; 14—вакуум-перегонный аппарат; 15—холодильник; 16—приемники перегнанного диэтилмалонового эфира; 17—выпарная чаша.

спирт и постепенно вносят нарезанный кусками металлический натрий в количестве, рассчитанном на введение одного атома натрия в молекулу малонового эфира, т. е. 23 кг металлического натрия на 160 кг малонового эфира.

По окончании загрузки натрия содержимое аппарата доводят до кипения. Горячее масло для обогрева аппарата и холодное для охлаждения холодильника подают специальными насосами из теплообменников (один обогревается паром, другой охлаждается водой). Такая система исключает возможность соприкосновения металлического натрия с водой в случае какой-либо неисправности аппаратуры.

Б. Этилирование. Горячий спиртовой раствор этилата натрия передают в аппарат для этилирования и после охлаждения к нему приливают сначала малоновый эфир, а через полчаса бромистый этил в количестве, соответствующем взятому алкогольату. После получасовой выдержки при размешивании смесь в аппарате постепенно нагревают до кипения и выдерживают с обратным холодильником в течение 2 часов, затем производят



проверку реакции пробой на фенолфталеин. В случае щелочной реакции добавляют еще некоторое количество бромистого этила и кипячение продолжают еще некоторое время.

По окончании этилирования обратный холодильник переключают на прямой и производят отгонку спирта с избытком не вступившего в реакцию бромистого этила.

Для введения второй этильной группы таким же образом прибавляют вторую порцию алкоголята и проводят второе этилирование.

После окончательной отгонки спирта в аппарат добавляют воду для растворения полученного бромистого натрия и реакционную массу передают в делительную воронку для отстаивания. Нижний водный слой идет на регенерацию бромистого натрия. Верхний слой, представляющий собой технический диэтилмалоновый эфир, сушат безводным сульфатом натрия и подвергают фракционной вакуумразгонке при остаточном давлении 100 мм ртутного столба.

Первая фракция (до 120°) содержит моноэтилмалоновый эфир и присоединяется к следующей загрузке этилирования; вторая фракция, отгоняющаяся при 120—130°, состоит из диэтилмалонового эфира.

## 2. Получение диэтилбарбитуровой кислоты (рис. 53)

А. Приготовление алкоголята натрия. Производится по вышеописанному.

Б. Ацилирование мочевины. Горячий спиртовой раствор алкоголята передают в аппарат для «конденсации», охлаждают его и добавляют сначала сухой диэтилмалоновый эфир, затем сухую измельченную мочевины. После этого содержимое аппарата медленно доводят до кипения и отгоняют спирт возможно более полно (под конец дают вакуум).

После отгонки спирта в аппарате остается белая густая масса медиала, ее растворяют в воде и передают в открытый эмалированный чан. При отстаивании на поверхности раствора всплывает маслянистый слой не вступившего в реакцию диэтилмалонового эфира, который тщательно снимают при помощи ковша, после чего раствор медиала подкисляют при размешивании химически чистой соляной кислотой.

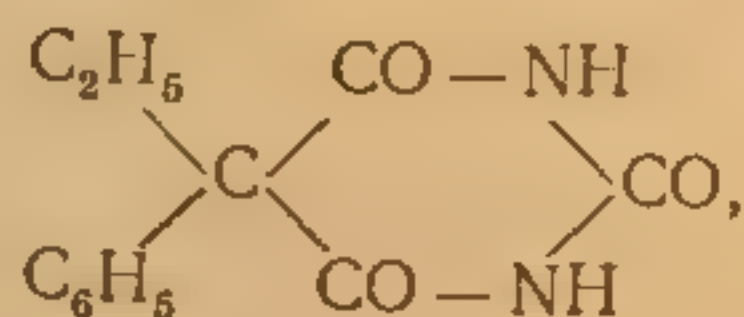
Выпавший технический веронал отфуговывают и промывают водой до исчезновения кислой реакции на бумажку конго.

## 3. Очистка технического веронала (рис. 53)

Для очистки технического веронала его растворяют при нагревании в дистиллированной воде с добавлением активированного угля и полученный раствор перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор. Выпавшие кристаллы отфуговывают и промывают дистиллированной водой, после чего веронал поступает на сушку, просеивание, фасовку и контрольный анализ.

Маточник используют вместо воды для перекристаллизации следующей партии (серии) технического веронала. После пятикратного использования маточник упаривают и дают кристаллизаться. Отфугованный веронал идет на очистку, как технический, а фильтрат выливается.

§ 13. Люминал и его получение. Люминал, или этилфенилбарбитуровая кислота,



сильный створ, и про-  
и трескает при падении  
различным средством  
люминала, без за-  
горького вкуса, без за-



Рис. 53. Схема производства люминала. 1—аппарат для ацилирования; 2—аппарат для конденсации; 3—аппарат для отстаивания; 4—холодильник; 5—аппарат для фракционной вакуумразгонки; 6—аппарат для сушки; 7—аппарат для растворения; 8—мерник для соляной кислоты; 9—аппарат для отстаивания; 10—аппарат для сушки; 11—аппарат для фракционной вакуумразгонки; 12—аппарат для сушки; 13—аппарат для отстаивания; 14—аппарат для сушки; 15—аппарат для фракционной вакуумразгонки; 16—аппарат для сушки; 17—аппарат для отстаивания; 18—аппарат для сушки; 19—аппарат для фракционной вакуумразгонки; 20—кристаллизатор.

верим в холодной, раствори-  
раствор люминала имеют ки-  
растворим в спирте и водном.  
Люминал является про-

Синтез этой кислоты от-  
ну что фенильная группа и  
дается при синтезе верона-  
§ 7). Поэтому здесь не  
люминальный радикал и из  
улучше фенилмалоновой  
люминала, чтобы затем уже ввеш-



сильный спотворный препарат, кроме того, он снижает кровяное давление и пресекает припадки эпилепсии. В последнем отношении люминал является незаменимым средством.

Люминал (ГФ VIII, 344)—белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Температура плавления 174—177°. Плохо рас-

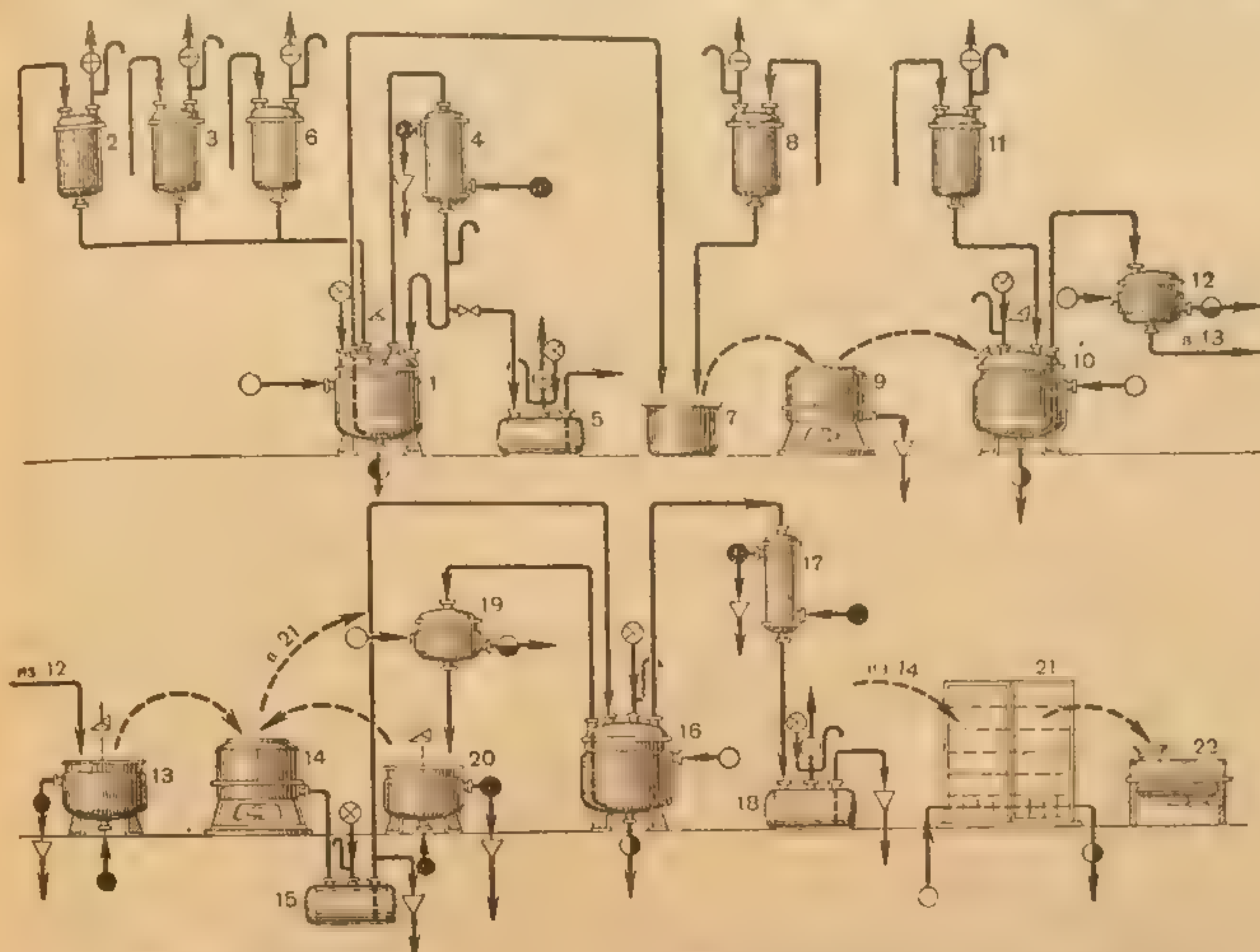
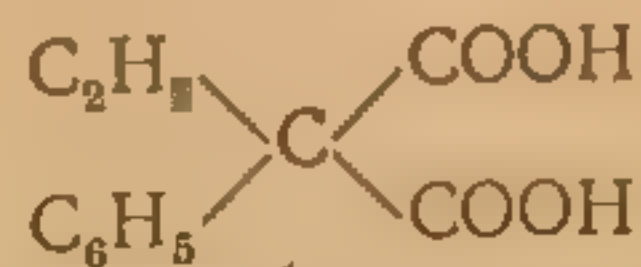


Рис. 53. Схема производства технического веронала и его очистки.

1—аппарат для ацилирования; 2—мерник для раствора алкоголята; 3—мерник для диэтилмалонового эфира; 4—холодильник; 5—приемник для спиртового отгона; 6—мерник для воды; 7—выделитель; 8—мерник для соляной кислоты; 9—центрифуга; 10—перекристаллизатор; 11—мерник для дистиллированной воды; 12—друк-фильтр; 13—кристаллизатор; 14—центрифуга; 15—приемник маточника; 16—выпарной аппарат; 17—холодильник; 18—приемник отгона; 19—друк-фильтр; 20—кристаллизатор; 21—сушилка; 22—сеялка.

творим в холодной, растворим в 40 частях кипящей воды, причем водные растворы люминала имеют кислую реакцию (рН около 5). Люминал хорошо растворим в спирте и водных щелочах.

Люминал является производным этилфенилмалоновой кислоты:

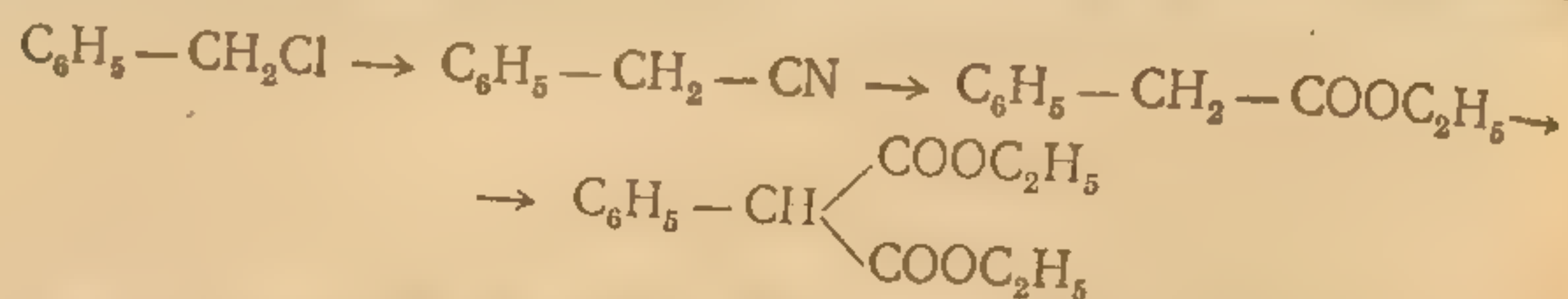


Синтез этой кислоты отличается от синтеза диэтилмалоновой кислоты тем, что фенильная группа не может быть введена в малоновый эфир, как это делается при синтезе веронала с этильной группой (см. часть I, Алкилирование, § 7). Поэтому здесь исходят из соединения, которое уже содержит фенильный радикал и из которого возможно построить остальную часть

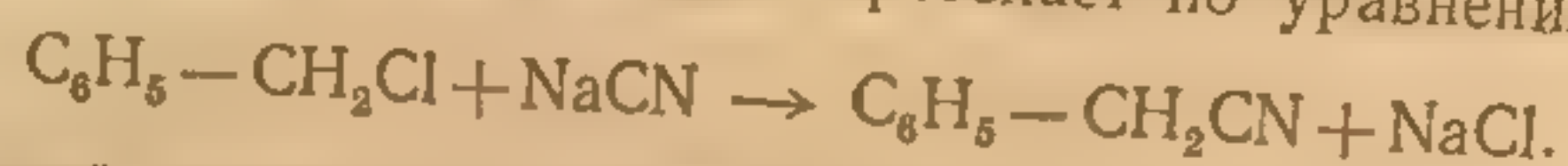
молекулы фенилмалоновой кислоты  $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{COOH} \\ \text{COOH} \end{array}$  или, точнее, ее эфира с тем, чтобы затем уже ввести этильную группу обычным методом алкилирования.



Из этих соображений в качестве сырья для синтеза люминала берут хлористый бензил  $C_6H_5-CH_2Cl$  (см. Галогенирование, § 6), представляющий собой жидкость удельного веса 1,10, с температурой кипения  $179,4^\circ$ , температурой застывания  $-39^\circ$ , из которого получают, через цианистый бензил, сначала эфир фенилуксусной кислоты, а затем уже эфир фенилмалоновой кислоты по схеме:

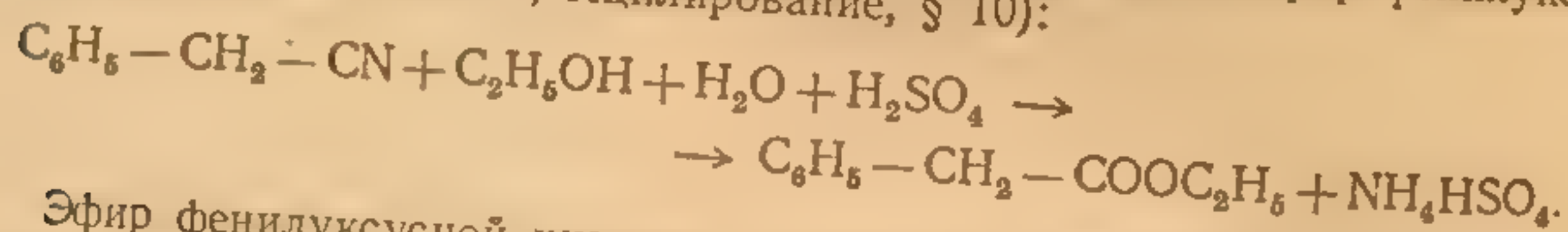


Первая стадия заключается в действии на хлористый бензил цианистым натрием в спиртовой среде. Реакция протекает по уравнению:



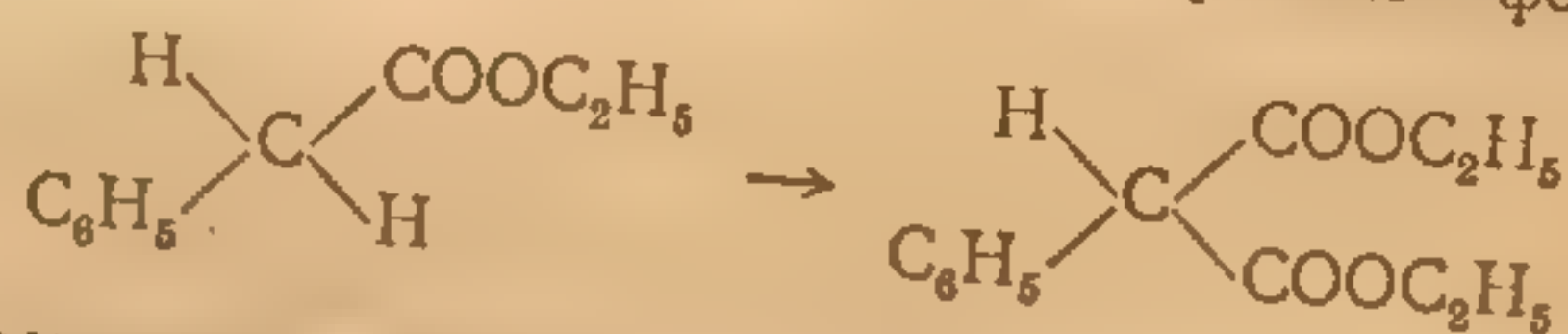
Полученный цианистый бензил очищается перегонкой в вакууме. Он представляет собой жидкость удельного веса 1,02. Температура кипения  $234^\circ$ , температура застывания  $-23,8^\circ$ .

Вторая стадия получения люминала состоит в омылении циангруппы цианистого бензила водным спиртом в присутствии серной кислоты. При этом цианистый бензил непосредственно превращается в эфир фенилуксусной кислоты (см. часть I, Ацилирование, § 10):

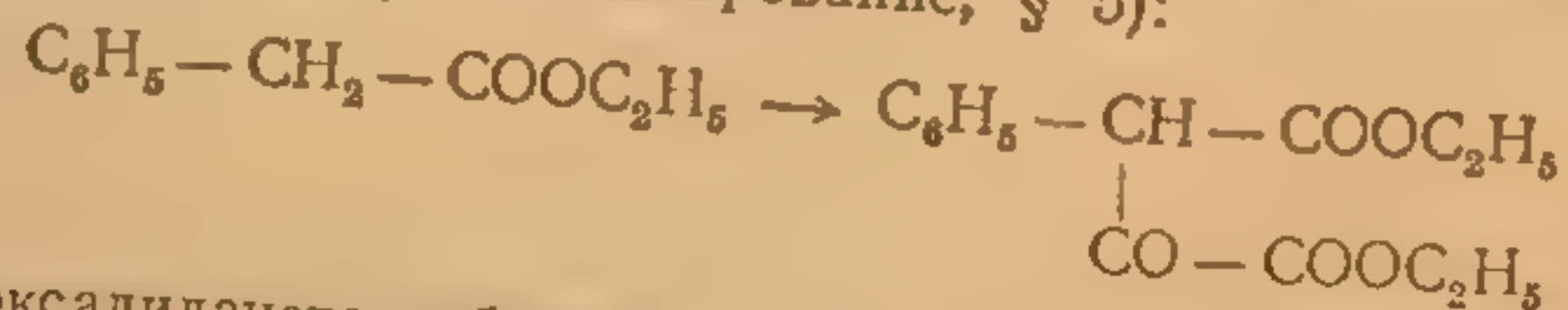


Эфир фенилуксусной кислоты представляет собой не смешивающуюся с водой жидкость удельного веса 1,033. Температура кипения  $227^\circ$ .

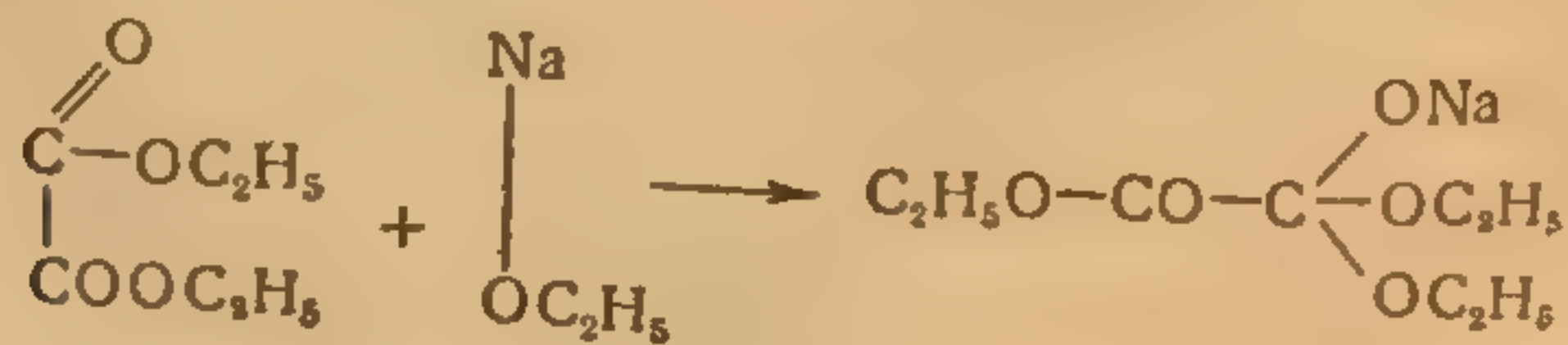
Третья стадия синтеза люминала — получение фенилмалонового эфира:



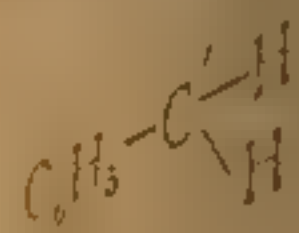
Это превращение достигается через промежуточное получение фенилоксалилацетата — ацильного производного метиленовой группы фенилуксусной кислоты (см. часть I, Ацилирование, § 5):



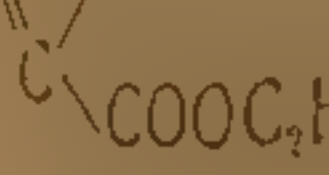
Фенилоксалилацетат образуется в результате взаимодействия фенилуксусного эфира с алкоголем неполного ортощавелевого эфира, получаемого действием алкоголя натрия на диэтиловый эфир щавелевой кислоты (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4):



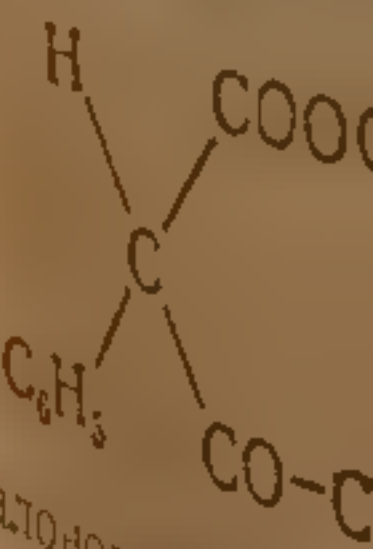
При нагревании (ос  
отщепление карбонильно  
ловый эфир фенилмало



Все рассмотренные  
влаги. Полученные же  
вод и не разлагается  
щется в нормальную  
собой маслянистую ж



При нагревании (ос  
отщепление карбонильно  
ловый эфир фенилмало



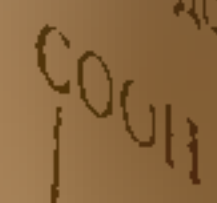
Фенилмалоновый эфир

Температура кипения 2

Необходимо для э

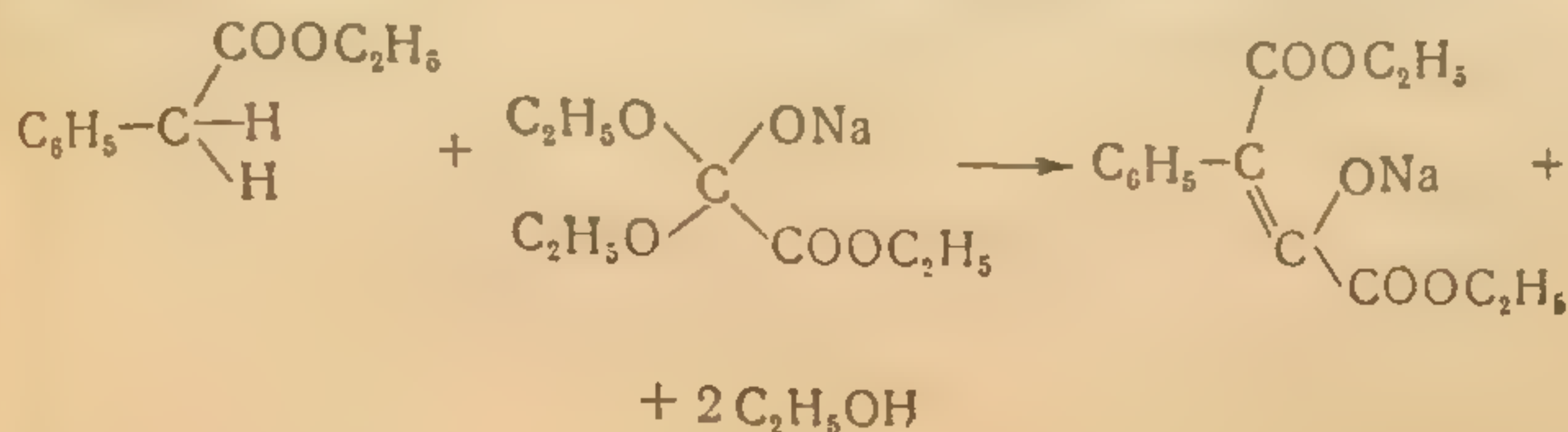
Получают кипячением б

равновесие реакции до

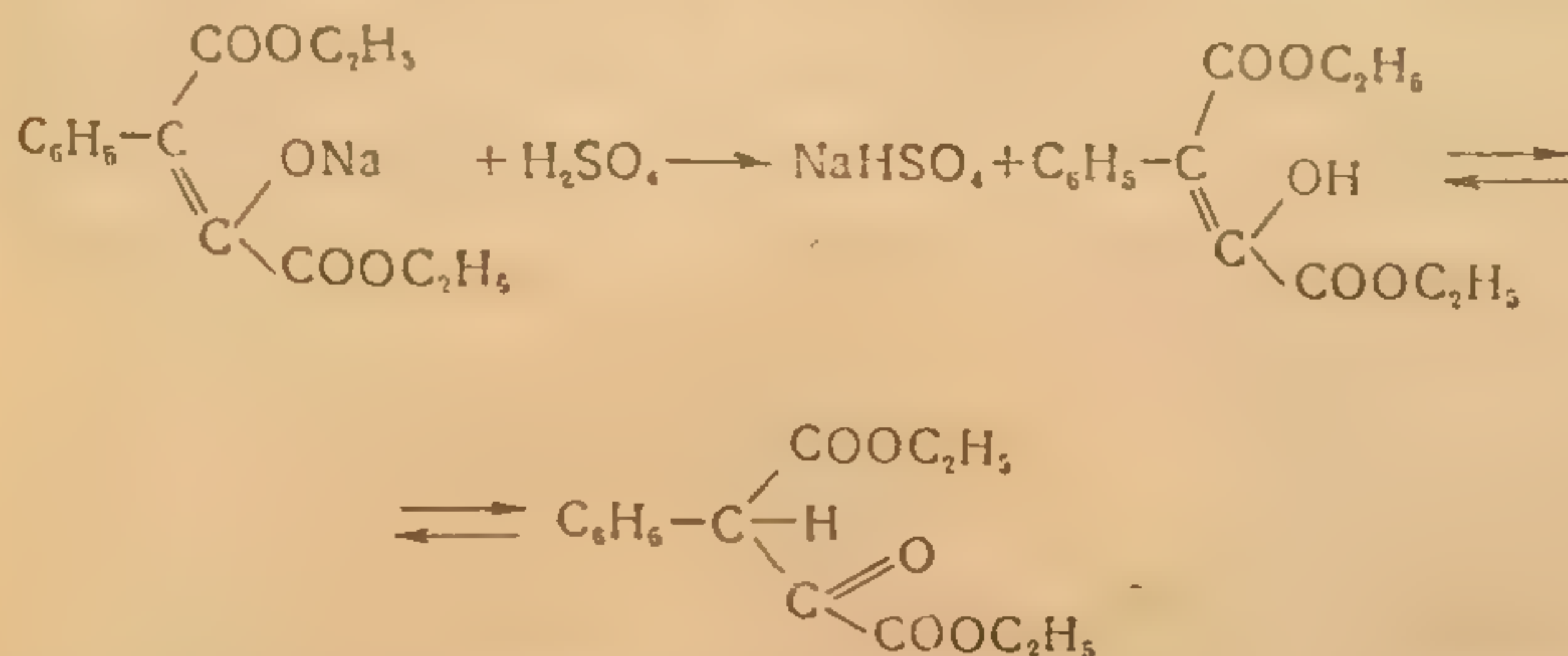




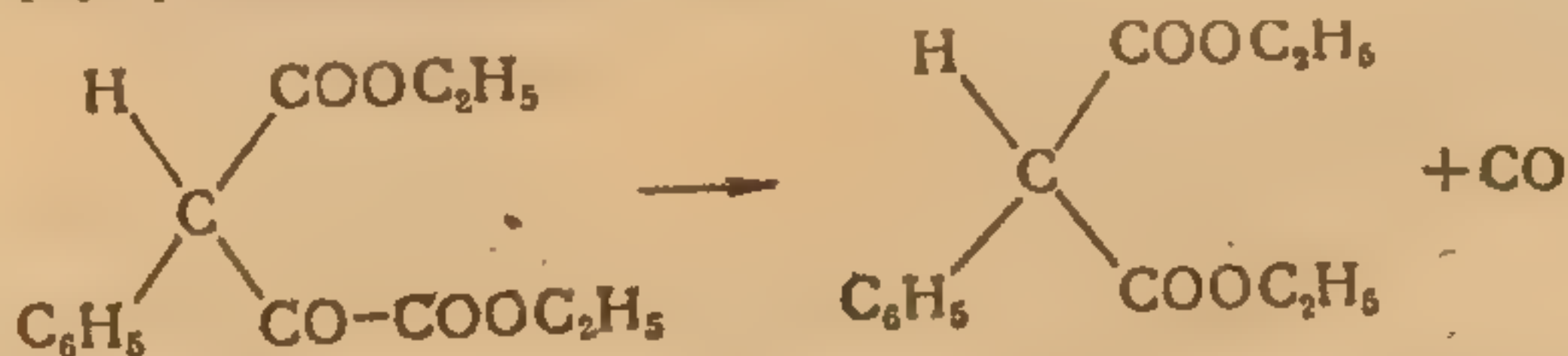
При взаимодействии полученного алкоголята неполного ортощавелевого эфира с фенилуксусным эфиром образуется енольная (гидроксильная) форма фенилоксалилацетата в виде его натриевого соединения:



Все рассмотренные реакции идут в условиях абсолютного отсутствия влаги. Полученное же твердое натриевое производное фенилоксалилацетата водой не разлагается и при обработке слабым раствором кислоты превращается в нормальную кетоформу фенилоксалилацетата, представляющего собой маслянистую жидкость:

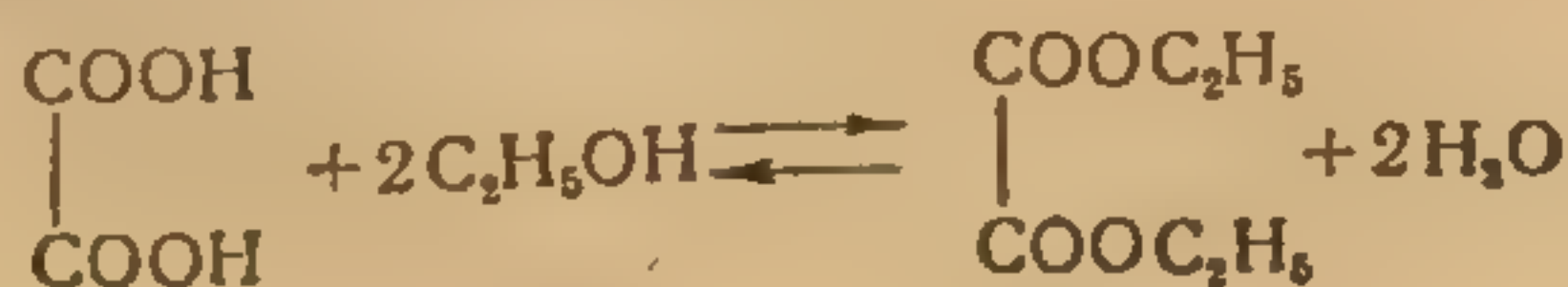


При нагревании (особенно в вакууме) фенилоксалилацетата происходит отщепление карбонильной группы в виде окиси углерода и образуется диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты, который при этом отгоняется:



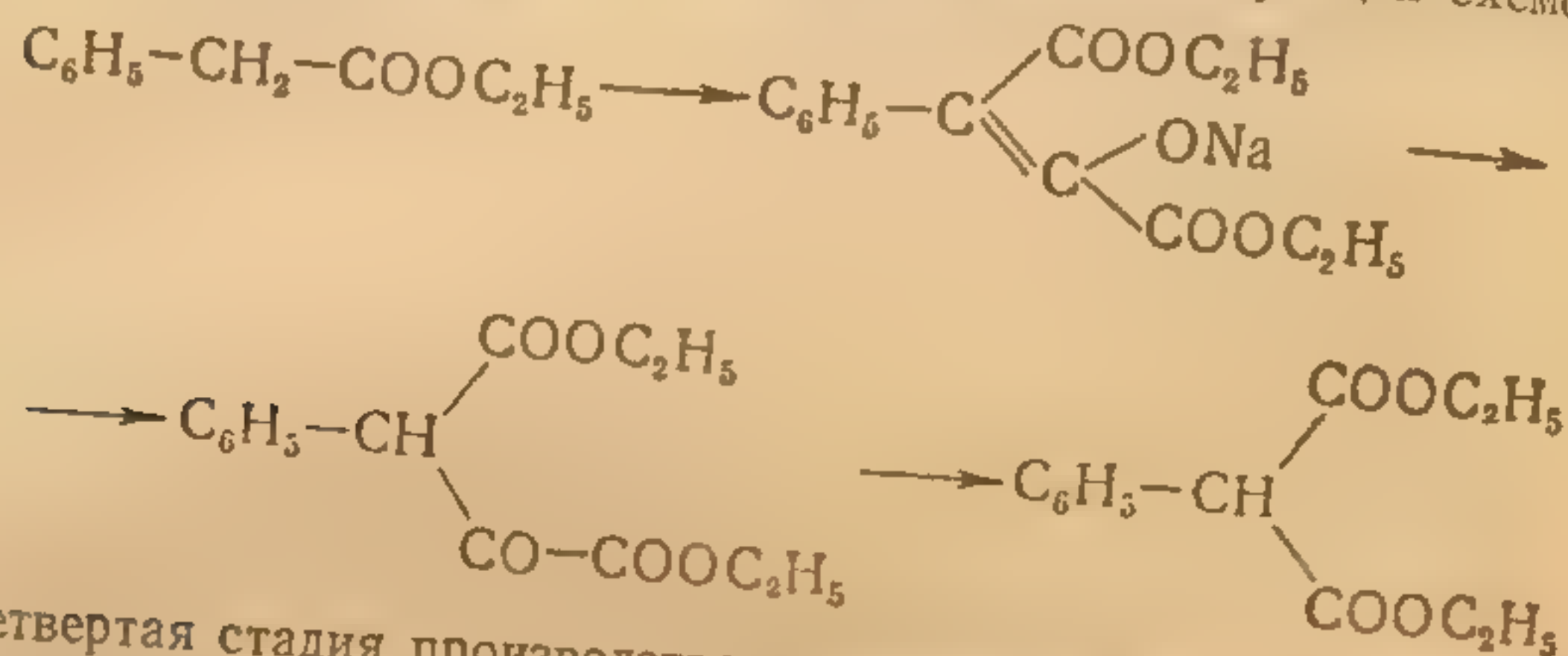
Фенилмалоновый эфир представляет собой жидкость удельного веса 1,095. Температура кипения 200°.

Необходимый для этой стадии диэтиловый эфир щавелевой кислоты получают кипячением безводной щавелевой кислоты с избытком спирта. Получающаяся при реакции вода отгоняется вместе со спиртом, что сдвигает равновесие реакции до конца вправо:

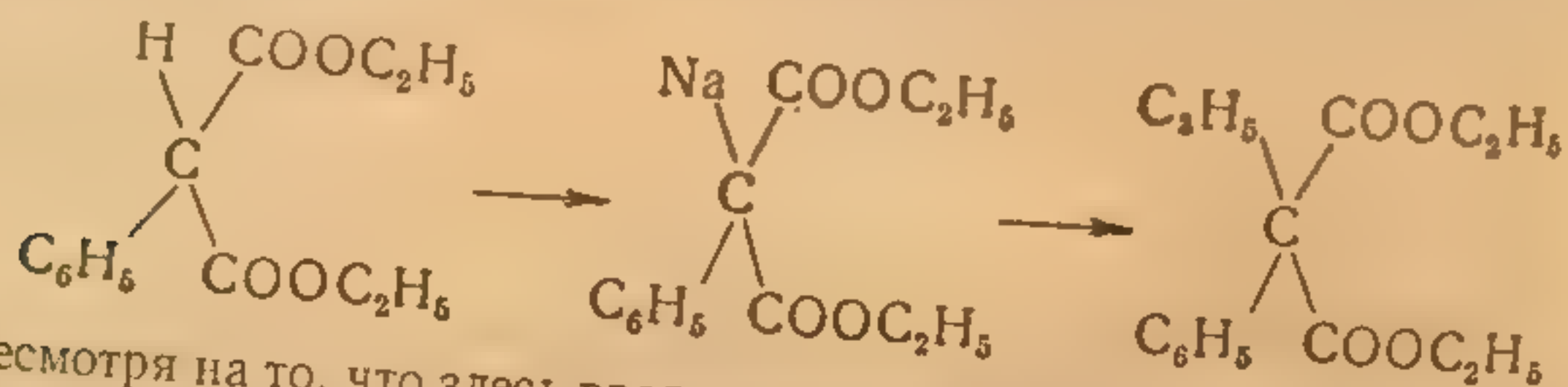




Кристаллическая щавелевая кислота  $(\text{COOH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  предварительно обезвоживается в калориферной сушилке, причем полнота обезвоживания проверяется температурой плавления, которая со  $102^\circ$  для водной кислоты повышается до  $189^\circ$  для безводной. Таким образом, последовательность химических превращений третьей стадии производства люминала—получения фенилмалонового эфира—можно изобразить следующей схемой:

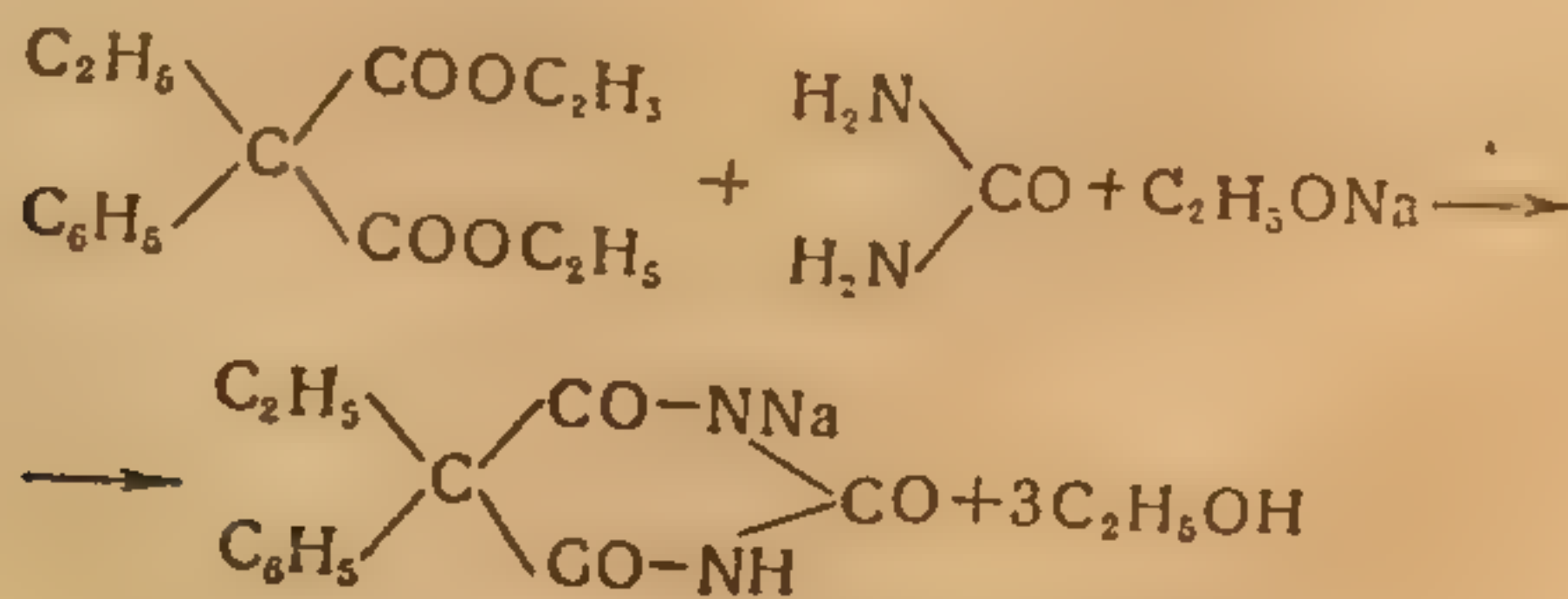


Четвертая стадия производства люминала—получение этилфенилмалонового эфира—заключается в этилировании центрального углеродного атома молекулы фенилмалонового эфира. Предварительно производится замена водородного атома натрия действием алкоголята натрия с последующим обменом атома натрия на этильный радикал помощью бромистого этила (аналогично проведению соответствующей реакции в производстве веронала):



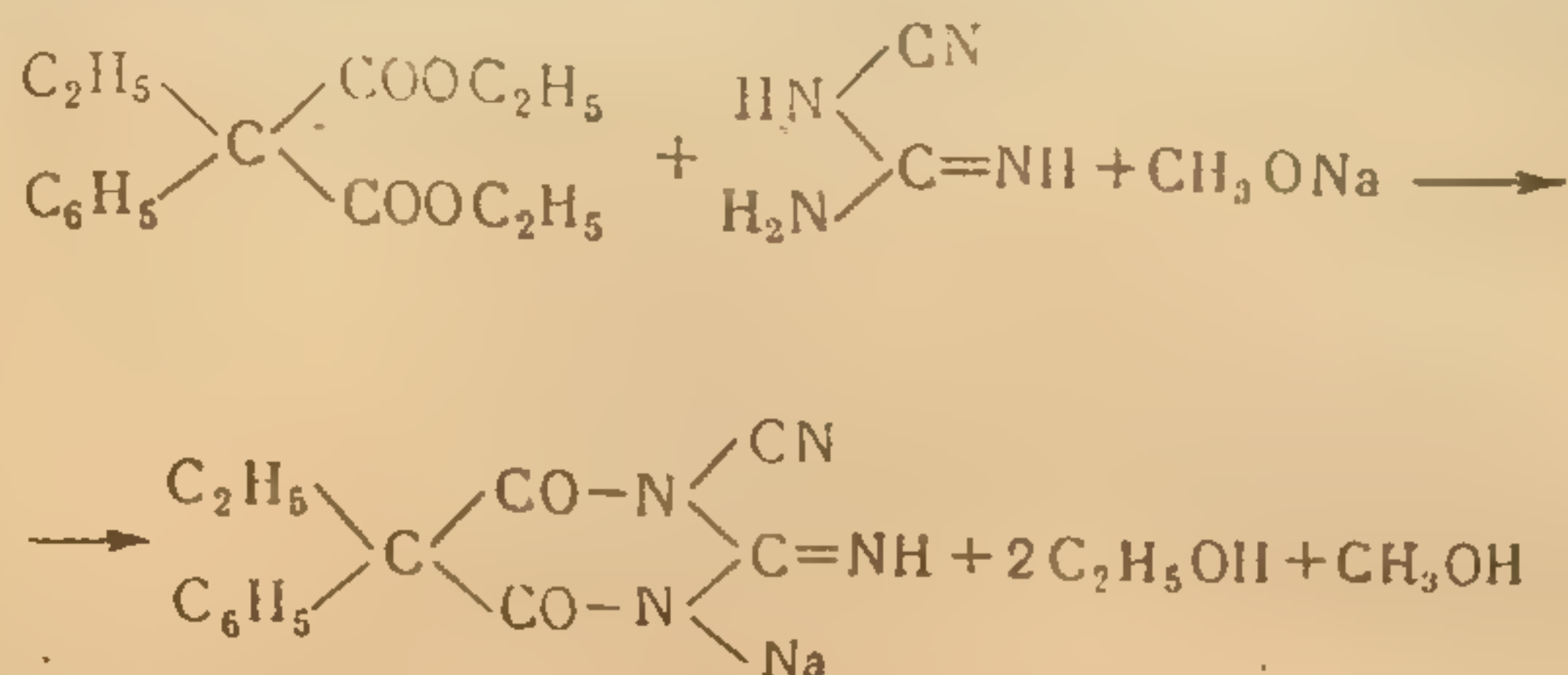
Несмотря на то, что здесь вводится лишь одна этильная группа, реакция этилирования не доходит до конца вследствие частично протекающей параллельной реакции между алкогольатом натрия и бромистым этилом (см. ч. I, Алкилирование, § 7) с образованием диэтилового эфира. Поэтому приходится проводить дополнительное «доэтилирование» небольшим количеством бромистого этила и алкоголята. Этилфенилмалоновый эфир—жидкость удельного веса 1,072. Температура кипения  $168^\circ$ .

Последняя (пятая) стадия производства люминала, приводящая к завершению построения молекулы этилфенилбарбитуровой кислоты, может быть выполнена совершенно аналогично соответствующей стадии производства веронала—ацилированием мочевины этилфенилмалоновым эфиром в присутствии этилата натрия:

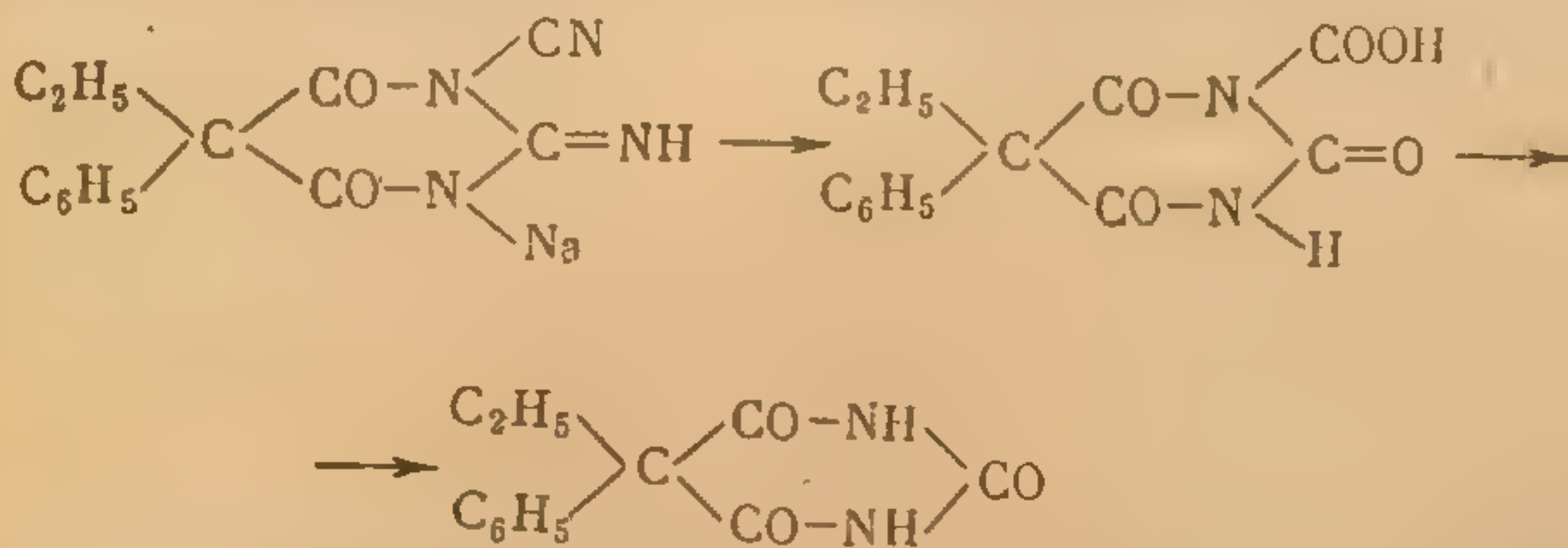




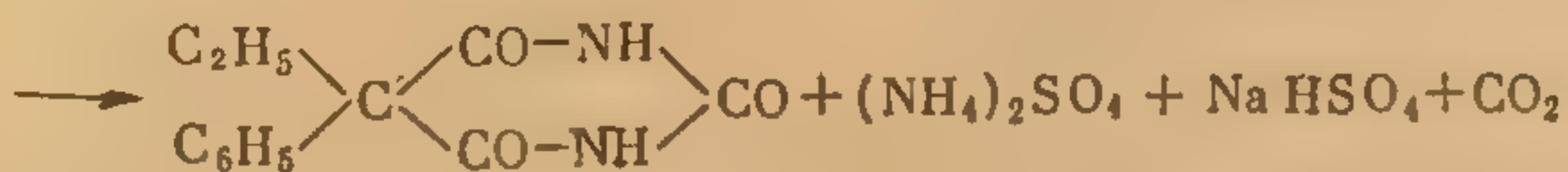
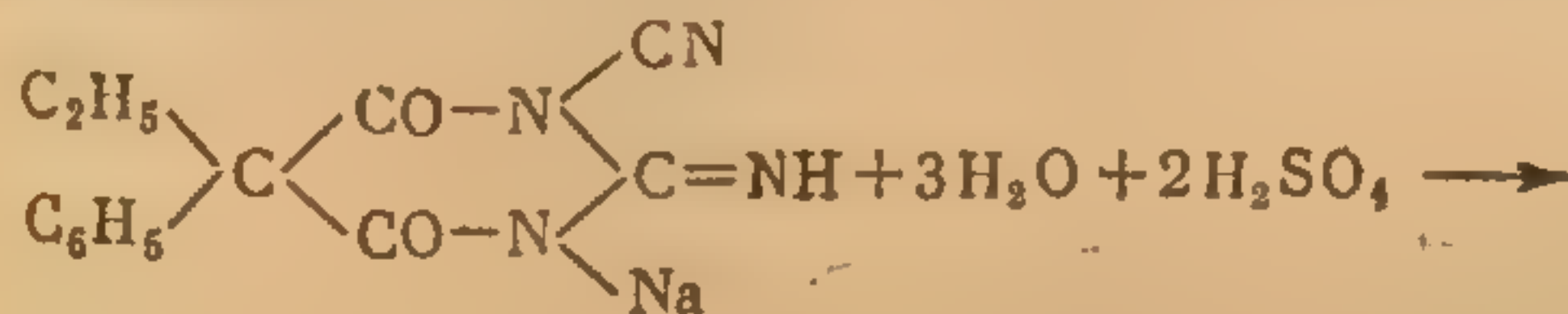
Однако значительно лучшие результаты получаются при замене мочевины дициандиамидом<sup>1</sup> с одновременной заменой этилата метилатом натрия. Реакция протекает в условиях абсолютного отсутствия воды по уравнению (см. часть I, Ацилирование, § 7):



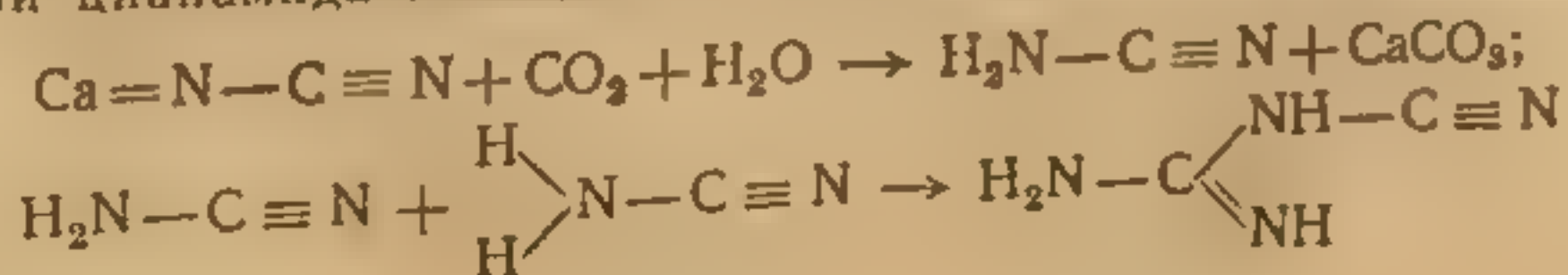
Полученное твердое карбамидное производное разлагается далее нагреванием со слабой серной кислотой. При этом происходит одновременно и омыление циан- и иминогруппы и декарбоксилирование:



Реакция разложения карбамидного соединения выражается следующим суммарным уравнением:



<sup>1</sup> Дициандиамид, или циангуанидин,  $\text{HN}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{NH-CN} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$  представляет собой пластинчатые кристаллы, температура плавления 207°. Растворим в воде, мало растворим в спирте, ядовит. Получается в результате конденсации двух молекул цианамида при разложении цианамида кальция серной кислотой или углекислым газом:





Полученный в результате реакции омыления технический люминал очищают перекристаллизацией из воды.

Метод производства люминала был лабораторно разработан и осуществлен в производственных условиях проф. А. М. Беркенгеймом с сотрудниками. Позднее метод был значительно упрощен и усовершенствован С. А. Булгачем.

§ 14. Производство люминала. Производство люминала состоит из следующих стадий.

1. Получение цианистого бензила.
2. Получение фенилуксусного эфира.
3. Получение фенилмалонового эфира.
4. Получение этилфенилмалонового эфира.
5. Получение этилфенилбарбитуровой кислоты.
6. Очистка технического люминала.

#### 1. Получение цианистого бензила (рис. 54)

В реакционный аппарат, снабженный мешалкой и холодильником, переключаясь с прямого на обратный, загружают цианистый натрий и заливают смесь спирта с хлористым бензилом. После этого реакционную

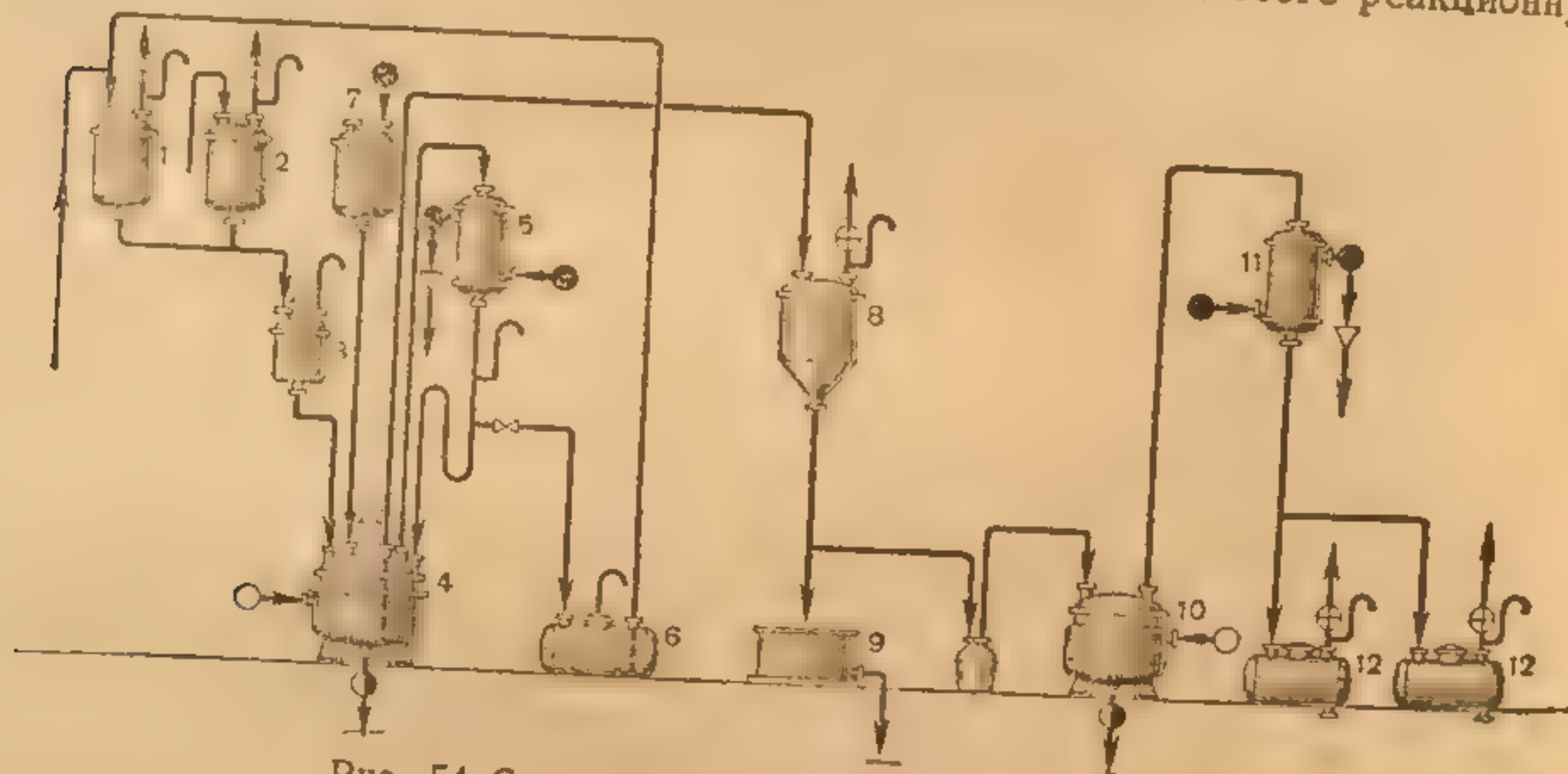


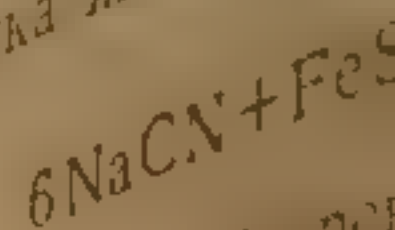
Рис. 54. Схема производства цианистого бензила.  
1—мерник для спирта; 2—мерник для хлористого бензила; 3—смеситель; 4—аппарат для цианирования; 5—холодильник; 6—приемник спиртового отгона; 7—мерник для воды; 8—делительная воронка; 9—чан для обезвреживания отходов; 10—вакуум-перегонный аппарат; 11—холодильник; 12—вакуум-приемники.

массу нагревают с обратным холодильником до кипения в течение нескольких часов. Затем переключают обратный холодильник на прямой и отгоняют спирт, который снова используют для следующей загрузки.

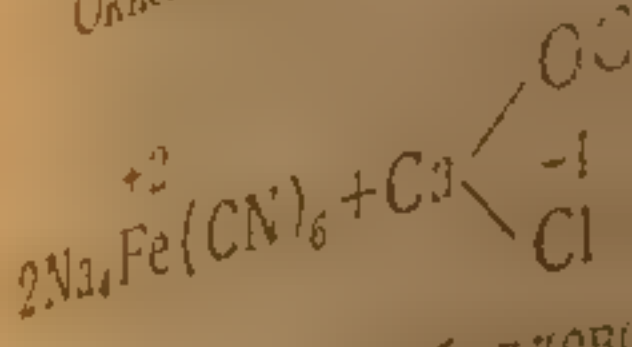
В аппарате остается цианистый бензил и выпавший хлористый натрий, а также некоторый избыток не вошедшего в реакцию цианистого натрия. Для растворения осадка в аппарат добавляют воду и смесь передают в делительную воронку, откуда после отстаивания цианистый бензил сливают в бутылки и направляют на перегонку в вакуум-аппарат, собирая фракцию, перегоняющуюся при остаточном давлении 40 мм ртутного столба в пределах 125—135°.

Нижний водно-солевой слой содержит 1—1,5% цианистого натрия, поэтому до выпуска в трап его подвергают обезвреживанию раствором желез-

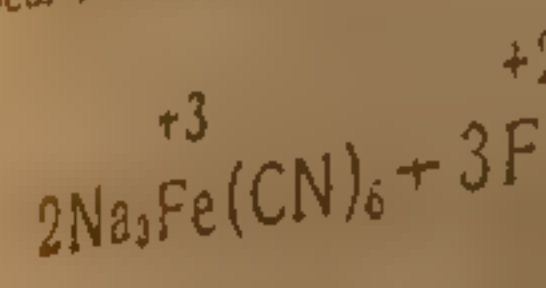
ного купероса с азотной кислотой.  
Продукт обезвреживания  
дальней последовательной  
обработки железом



Окисление желтой краской



Осаждение турбулентное



#### 2. Получение фенилуксусного эфира

В реакционный аппарат постепенно приливают хлористый бензил

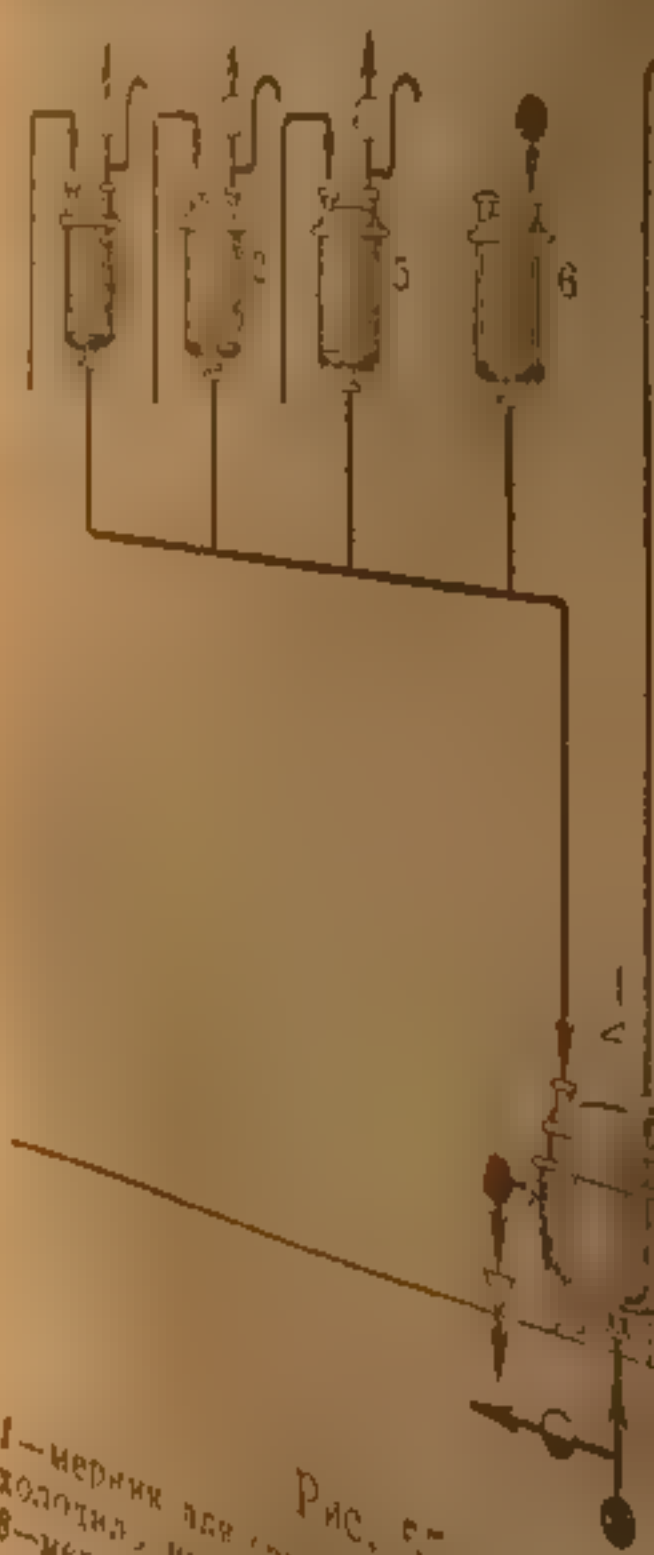


Рис. 55. Схема производства фенилуксусного эфира.  
1—мерник для спирта; 2—мерник для хлористого бензила; 3—смеситель; 4—аппарат для цианирования; 5—холодильник; 6—приемник спиртового отгона; 7—мерник для воды; 8—делительная воронка; 9—чан для обезвреживания отходов; 10—вакуум-перегонный аппарат; 11—холодильник; 12—вакуум-приемники.

бензил и реакционную массу

Для растворения осадка в аппарат добавляют воду и смесь передают в делительную воронку, откуда после отстаивания цианистый бензил сливают в бутылки и направляют на перегонку в вакуум-аппарат, собирая фракцию, перегоняющуюся при остаточном давлении 40 мм ртутного столба в пределах 125—135°.

Нижний водно-солевой слой содержит 1—1,5% цианистого натрия, поэтому до выпуска в трап его подвергают обезвреживанию раствором желез-

15 химия и технология



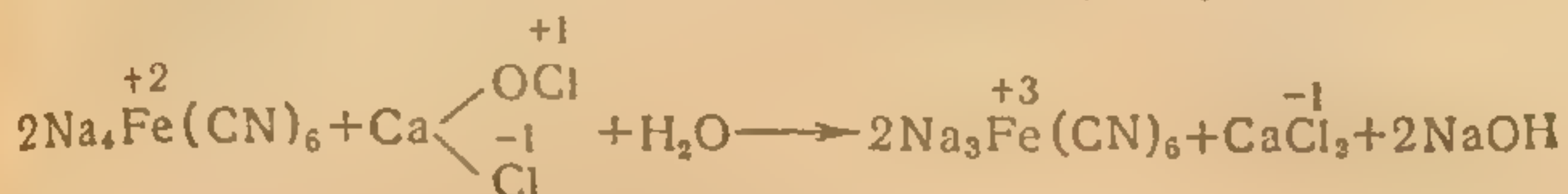
ного купороса с добавлением хлорной извести, причем в осадок выпадает нерастворимая и, следовательно, безвредная турбуллевая синь.

Процесс обезвреживания остатка цианистого натрия выражается следующей последовательностью реакций.

Обработка железным купоросом:



Окисление желтой кровяной соли в красную кровяную соль:



Осаждение турбуллевой сини:



## 2. Получение фенилуксусного эфира (рис. 55)

В реакционный аппарат заливают спирт и при температуре не выше 40° постепенно прибавляют купоросное масло. Затем загружают цианистый

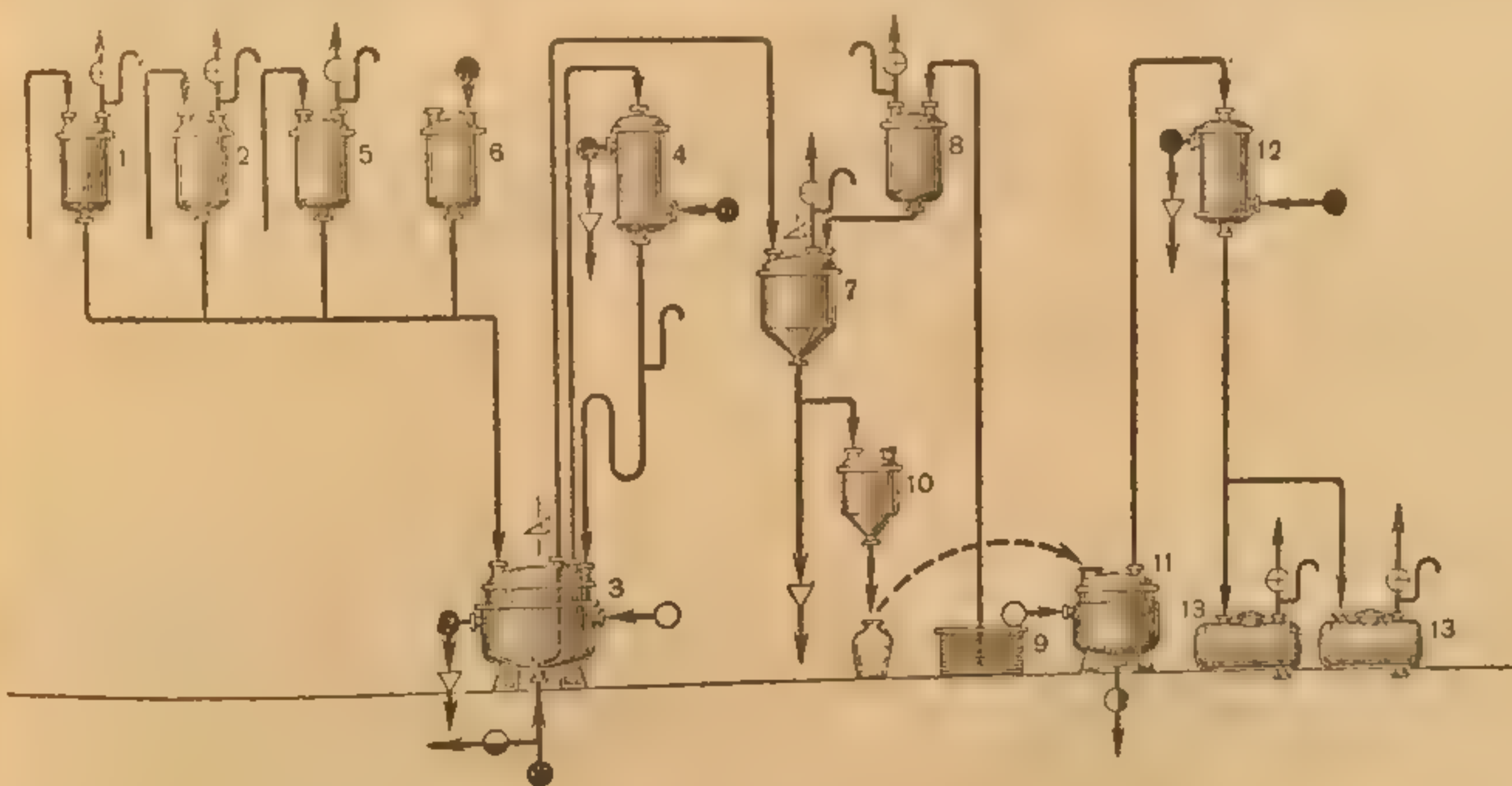


Рис. 55. Схема производства фенилуксусного эфира.

1—мерник для спирта; 2—мерник для купоросного масла; 3—реакционный аппарат; 4—обратный холодильник; 5—мерник для цианистого бензила; 6—мерник для воды; 7—делительная воронка; 8—мерник для раствора соды; 9—бачок для растворения соды; 10—осушитель с сернокислым натрием; 11—вакуум-перегонный аппарат; 12—холодильник; 13—вакуум-приемники.

бензил и реакционную массу нагревают с обратным холодильником до кипения в течение нескольких часов.

Для растворения сернокислого аммония прибавляют воду и всю массу передают в делительную воронку для отстаивания.

Нижний водный слой сливают в трап, а слой фенилуксусного эфира промывают содовым раствором для удаления частично образовавшейся фенилуксусной кислоты и по отделении от водного слоя сушат прокаленным хлористым кальцием и перегоняют в вакууме при остаточном давлении 20—30 мм ртутного столба и температуре 110—120°.



### 3. Получение фенилмалонового эфира (рис. 56)

А. Получение алкоголята. См. производство вероната.

Б. Получение щавелевого эфира. В аппарат загружают обезвоженную в сушилке щавелевую кислоту и 96° спирт и нагревают до кипения. Образующаяся при этом вода отгоняется со спиртом, причем крепость отгоняющегося спирта по мере хода этерификации постепенно увели-

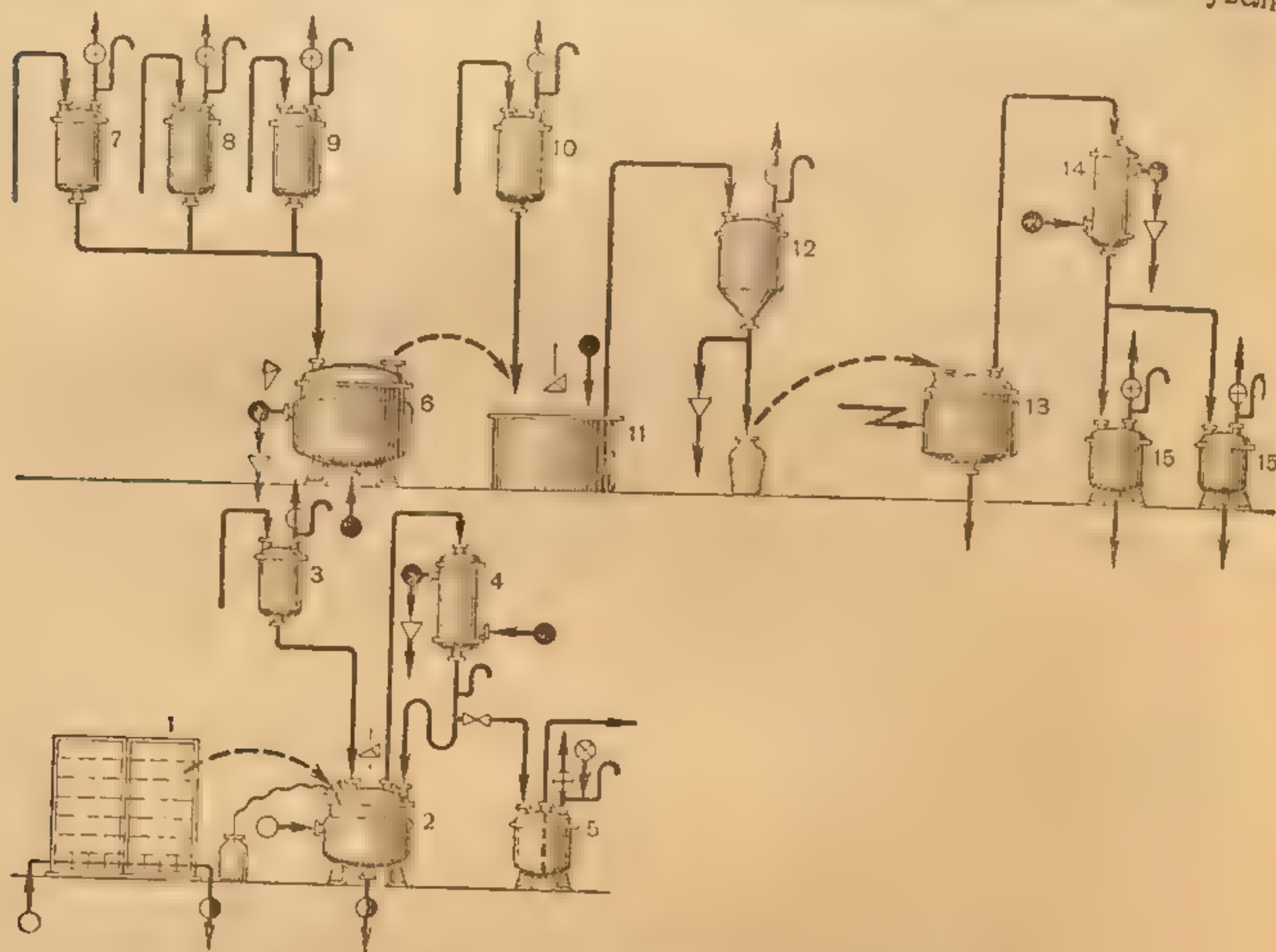


Рис. 56. Схема производства фенилмалонового эфира.

1—сушилка для щавелевой кислоты; 2—эфиризатор; 3—мерник для спирта; 4—холодильник; 5—приемник спиртового отгона; 6—аппарат для конденсации эфиров; 7—мерник для щавелевого эфира; 8—мерник для фенилуксусного эфира; 9—мерник для раствора алкоголята; 10—мерник для серной кислоты; 11—чан для разложения; 12—делительная воронка; 13—вакуум-перегонный аппарат для разложения фенилоксалилацетата и перегонки фенилмалонового эфира; 14—холодильник; 15—вакуум-приемники.

чивается. Убыль спирта в аппарате восполняется добавлением 96° спирта. Когда крепость отгоняющегося спирта достигнет 94°, его полностью отгоняют из аппарата, причем остаток спирта удаляется в вакууме.

В. Конденсация эфиров (получение фенилоксалилацетата). В аппарат с мешалкой, предварительно высушенный, загружают оба эфира и к полученной смеси прибавляют приготовленный раствор алкоголята. По мере размешивания масса постепенно начинает густеть, что сопровождается разогреванием и требует охлаждения, и застывает в сплошную твердую массу, которую оставляют на 8 часов. Затем крышку аппарата снимают и куски натриевого производного постепенно вносят при размешивании в чан со слабым (2—3%) раствором серной кислоты.

Во время разложения реакция должна оставаться кислой, что достигается постепенным добавлением кислоты. По окончании разложения всю жидкость передают в делительную воронку. После отстаивания нижний слой

фенилоксалилацетата  
гревом, а верхний  
спирта.  
Фенилоксалилацетат  
при остывании делится  
всплывающей в виде  
Через 10—12 часов  
шуют и при остывании  
голку. Фенилмалоно-

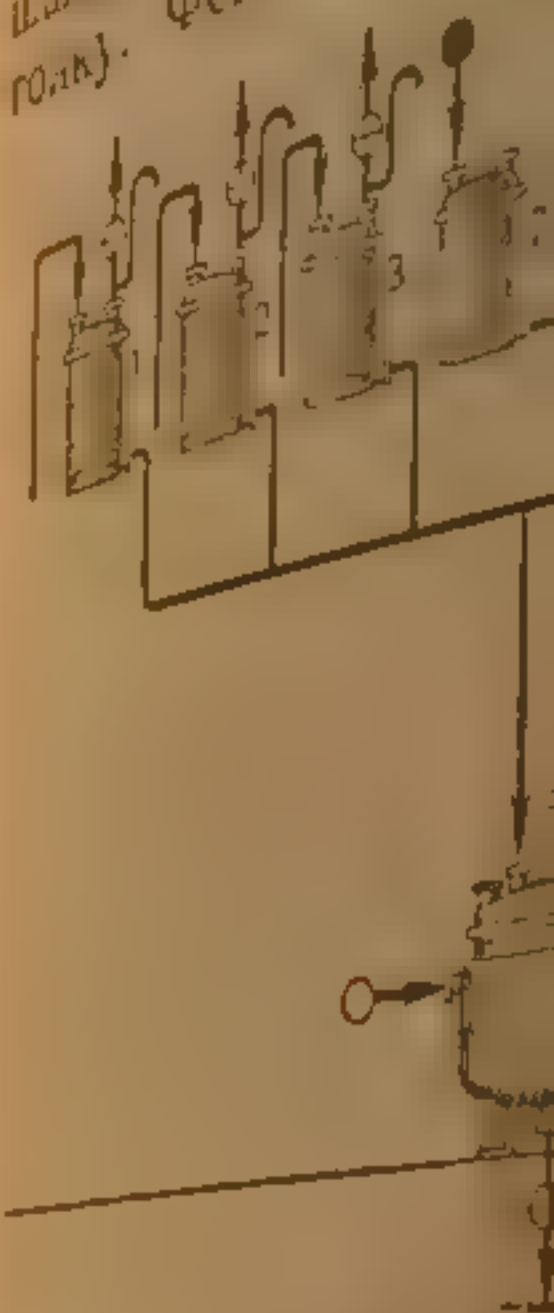


Рис. 57. Схема

1—мерник для раствора алкоголь-  
ного этила; 4—аппарат для  
для воды 8 делительная во-  
рого эфира, 11—вакуум-пер-

### 4. Получение э

А. Получение

вышензложенному.

Б. Этилирова

хой аппарат загружа

а затем бромистый этил

пока проба на феноло

отгонку спирта с прир

1/10 часть первоначальн

водят дооталирование.

Когда отгонится с

шего в осадок бромист

на отстаивание. Отдел

ния бромистого натрия

гоняют в вакууме, соби

нии в 10 мм ртути, то

Нижекипящая фр

### 5. Получение

А. Получение

душему, лишь с заме



фенилоксалилацетата передают в вакуум-перегонный аппарат с электронагревом, а верхний водно-спиртовой слой идет на разгонку и укрепление спирта.

Фенилоксалилацетат осторожно нагревают в вакуум-аппарате до  $100^{\circ}$  при остаточном давлении 50 мм ртутного столба, причем происходит сильное вспенивание вследствие выделения окиси углерода.

Через 10—12 часов, когда выделение газа закончится, температуру повышают и при остаточном давлении 10—12 мм ртутного столба начинают перегонку. Фенилмалоновый эфир перегоняется при  $156^{\circ}$ .

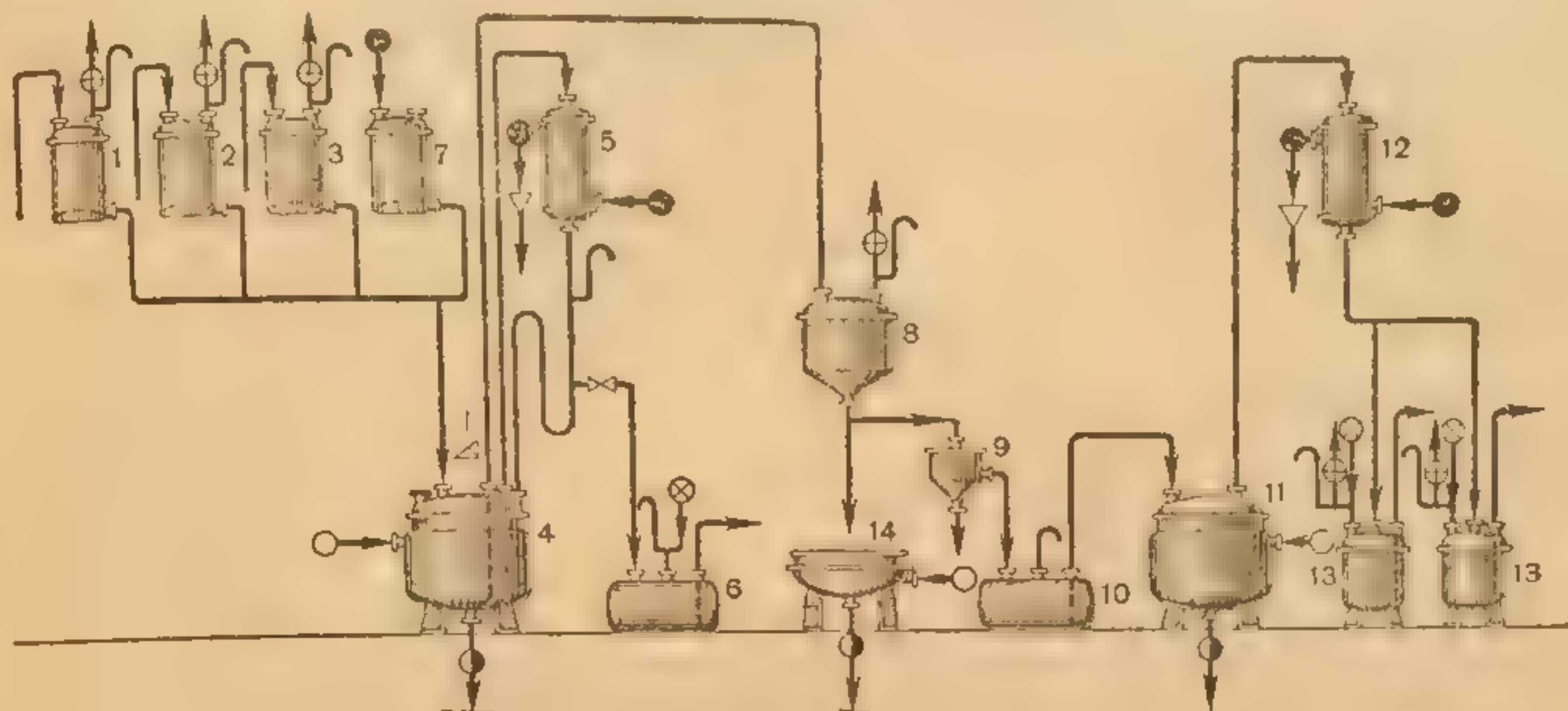


Рис. 57. Схема производства этилфенилмалонового эфира.

1—мерник для раствора алкоголята; 2—мерник для фенилмалонового эфира; 3—мерник для бромистого этила; 4—аппарат для этилирования; 5—холодильник; 6—приемник отгона; 7—мерник для воды; 8—делительная воронка; 9—осушитель с сернистым натрием; 10—приемник для сухого эфира; 11—вакуум-перегонный аппарат; 12—холодильник; 13—вакуум-приемники; 14—выпарная чаша.

#### 4. Получение этилфенилмалонового эфира (рис. 57)

А. Получение алкоголята натрия. Производится по вышеизложенному.

Б. Этилирование фенилмалонового эфира. В сухой аппарат загружают раствор алкоголята и фенилмалоновый эфир, а затем бромистый этил и кипятят с обратным холодильником до тех пор, пока проба на фенолфталеин не станет нейтральной. Тогда производят отгонку спирта с примесью бромистого этила, после чего добавляют еще  $1/10$  часть первоначального количества алкоголята и бромистого этила и проводят доэтилирование.

Когда отгонится спирт, в аппарат дают воду для растворения выпавшего в осадок бромистого натрия, после чего реакционную массу передают на отстаивание. Отделенный водный слой идет на упаривание для выделения бромистого натрия, а верхний слой сушат сернистым натрием и перегоняют в вакууме, собирая фракцию, переходящую при остаточном давлении в 10 мм ртутного столба при  $155^{\circ}$ .

Нижекипящая фракция содержит фенилуксусный эфир.

#### 5. Получение этилфенилбарбитуровой кислоты (рис. 58)

А. Получение метилата натрия производится по предыдущему, лишь с заменой абсолютного этилового спирта на метанол.



Б. Ацилирование дициандиамид. В сухой аппарат загружают раствор алкоголята и этилфенилмалоновый эфир, а затем сухой просеянный дициандиамид. После этого реакционную массу нагревают до кипения и медленно отгоняют спирт.

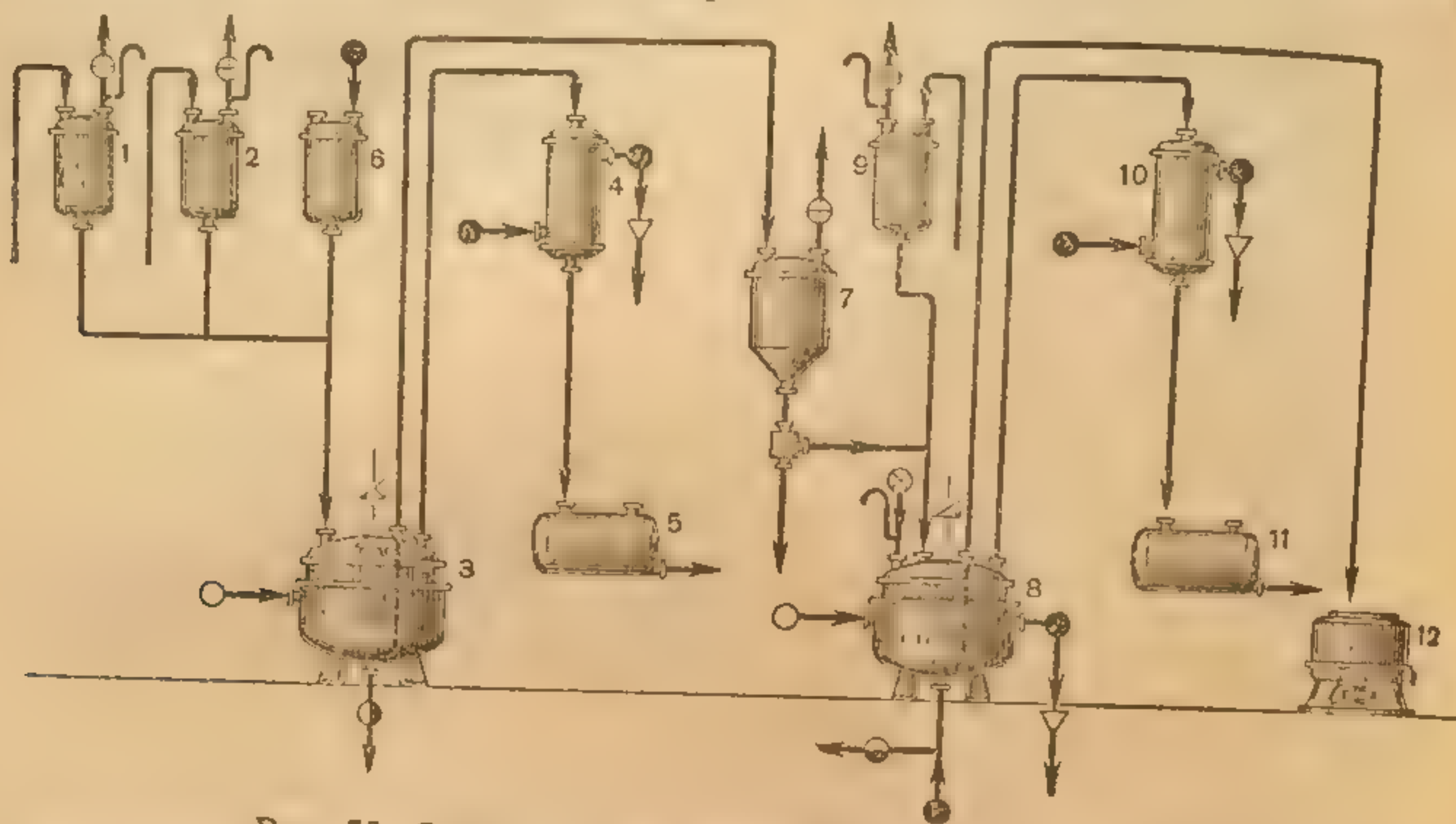


Рис. 58. Схема производства технического люминала.  
1—мерник для раствора метилата натрия; 2—мерник для этилфенилмалонового эфира; 3—аппарат для ацилирования; 4—холодильник; 5—приемник спиртового отгона; 6—мерник для воды; 7—делительная воронка; 8—аппарат для разложения карбамидного соединения; 9—мерник для серной кислоты; 10—холодильник; 11—приемник водно-спиртового отгона; 12—центрифуга.

После того как весь спирт отгонится, в аппарат заливают воду для растворения натриевого соединения карбамидного производного и полученный раствор передают на отстаивание в делительную воронку. Нижний слой

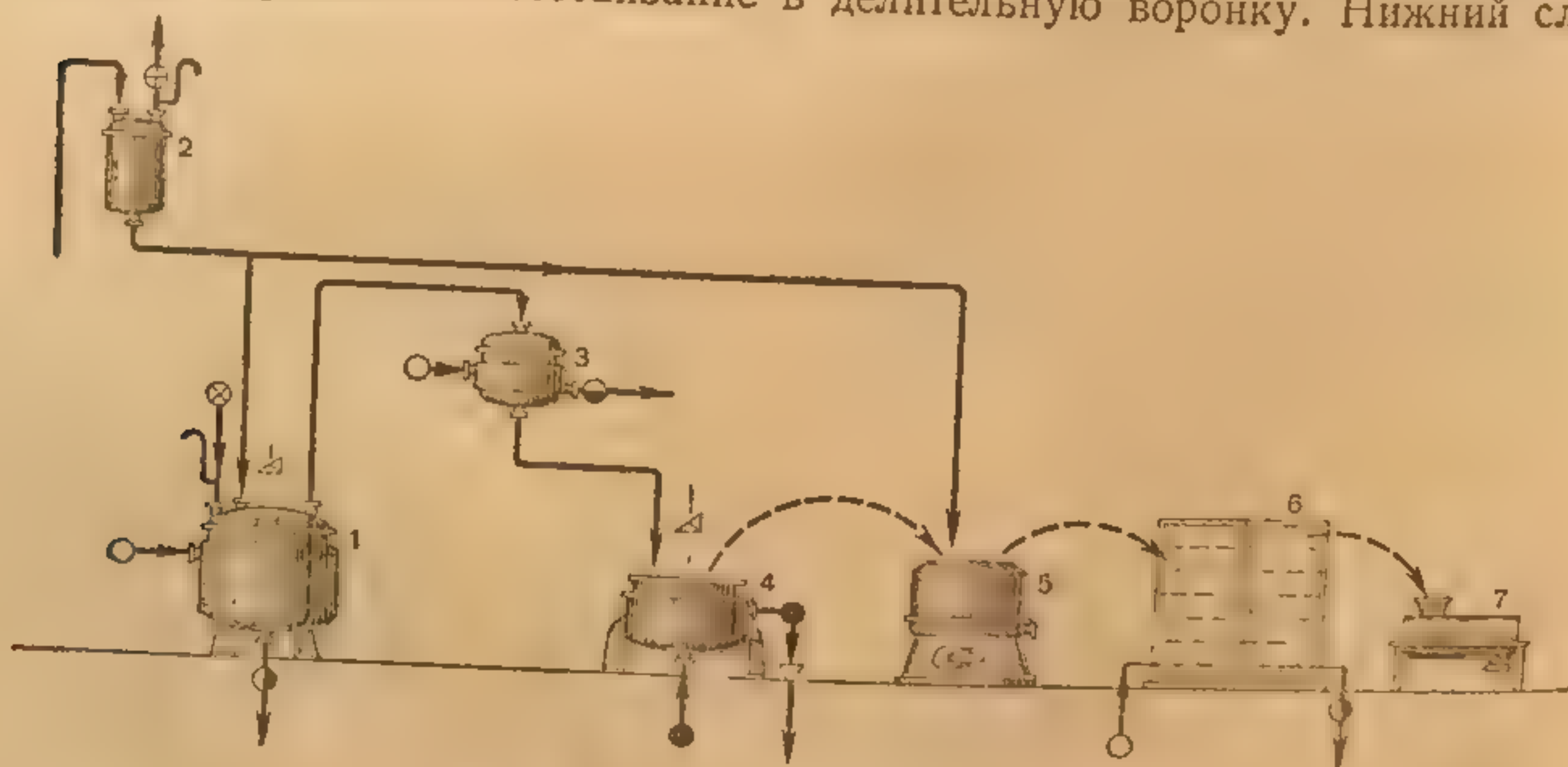


Рис. 59. Схема очистки технического люминала.  
1—перекристаллизатор; 2—мерник для дистиллированной воды; 3—друм-фильтр; 4—кристаллизатор; 5—центрифуга; 6—сушилка; 7—сеялка.

представляет собой водный раствор натриевой соли карбамидного производного, верхний маслянистый слой содержит продукты побочных реакций.

Водный слой тщательно отделяют от маслянистого и передают в стальной освинцованный аппарат с мешалкой и прямым холодильником. Затем в аппа-

рат добавляют серни  
зительно 30% раство  
вания масса может  
ления углекислого  
ных часов, причем  
ный спирт, который  
По окончании  
плавления пробы те  
до 20°, выпавший  
водой от сульфатов

6. Очистка  
Технический лю  
воды с применением  
мывают водой и суша  
руют и фасуют.

1. Что такое нарк  
2. Какие вещества  
3. В чем заключае  
наркоза.

4. Какие общие тр  
там.

5. К каким групп  
ские и снотворные сред

6. Какие галогено  
как наркотические сред

7. Каковы общие  
8. Опишите произ

9. Каковы общие  
10. По какой причи

11. Как готовится  
12. Каков химизм

13. Каков химизм  
лоту.

14. Каков химизм  
15. Какой квалифи

16. Опишите произ  
17. Что такое хлор

18. Каков химизм  
19. В чем состоит

20. Какие вредные  
21. Как стабилизу

22. В чем состоит  
23. Опишите произ

24. В результате к  
25. Опишите произ

26. Опишите произ  
27. Что называется

28. Что такое бро  
действие.

29. Что является  
получается.

30. В чем заключа  
31. В чем состоит

32. Почему при к  
ления галогеноводород

33. Опишите произ



рат добавляют серную кислоту с таким расчетом, чтобы получить приблизительно 30% раствор, и осторожно нагревают до 95°. При быстром нагревании масса может быть выброшена из аппарата вследствие сильного выделения углекислого газа. Температуру 95° поддерживают в течение нескольких часов, причем в процессе омыления через холодильник отгоняется водный спирт, который затем поступает на укрепление.

По окончании омыления, что проверяется определением температуры плавления пробы технического люминала, реакционную массу охлаждают до 20°, выпавший технический люминал отфильтровывают и отмывают водой от сульфатов.

## 6. Очистка технического люминала (рис. 59)

Технический люминал очищают однократной перекристаллизацией из воды с применением активированного угля, после чего отфуговывают, промывают водой и сушат при 50°. Полученный люминал просеивают, анализируют и фасуют.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что такое наркоз.
2. Какие вещества называются наркотическими.
3. В чем заключается отличие, согласно положению акад. И. П. Павлова, сна от наркоза.
4. Какие общие требования предъявляются к наркозным и снотворным препаратам.
5. К каким группам органических веществ относятся применяемые наркотические и снотворные средства.
6. Какие галогенопроизводные углеводов имеют практическое применение как наркотические средства.
7. Каковы общие свойства хлористого этила и каково его применение.
8. Опишите производство хлористого этила.
9. Каковы общие свойства хлороформа.
10. По какой причине происходит разложение хлороформа и как его стабилизируют.
11. Как готовится гипохлорит кальция.
12. Каков химизм получения хлороформа из спирта через хлорал.
13. Каков химизм получения хлороформа из спирта через трихлоруксусную кислоту.
14. Каков химизм получения хлороформа из ацетона.
15. Какой квалификации бывает медицинский хлороформ.
16. Опишите производство медицинского хлороформа.
17. Что такое хлоралгидрат.
18. Каков химизм получения хлоралгидрата.
19. В чем состоит производственный процесс получения хлоралгидрата.
20. Какие вредные вещества образуются при хранении эфира.
21. Как стабилизируют наркозный эфир.
22. В чем состоит химизм производственного процесса получения эфира.
23. Опишите производство эфира.
24. В результате каких процессов образуются примеси к эфиру.
25. Опишите производство медицинского эфира.
26. Опишите процесс очистки наркозного эфира.
27. Что называется уреидами и каково их отличие от уретанов.
28. Что такое бромурал и от чего зависит его благоприятное фармакологическое действие.
29. Что является основным исходным сырьем для синтеза бромурала и как оно получается.
30. В чем заключается химизм производства бромурала.
31. В чем состоит экономичность способа получения хлорангидрида  $\alpha$ -бромизовалериановой кислоты в сравнении с получением бромангидрида.
32. Почему при конденсации галогеноангидрида с мочевиной не происходит выделения галогеноводорода.
33. Опишите производство бромурала.



34. Почему нужно применять для получения бромурала безводную изовалериановую кислоту.
35. Почему реакция ацилирования мочевины производится в условиях абсолютной сухости.
36. Как утилизируются спиртовые маточки от перекристаллизации бромурала.
37. Что такое барбитуровая кислота и как объяснить ее кислотные свойства.
38. Что представляет собой веронал с химической точки зрения и каковы его фармакологические свойства.
39. Что является полупродуктом производства веронала, каковы его химические свойства и общая схема постадийного получения.
40. Что такое мединал, как он получается и как превращается в веронал.
41. Как производится нагревание и охлаждение аппаратов для приготовления алкоголята.
42. Почему алкогольат готовится из абсолютного спирта.
43. Почему при введении этильных групп и при конденсации диэтилмалонового эфира применяют сухие реагенты.
44. В каких стадиях производства веронала применяется алкогольат и для чего.
45. Что такое люминал и каковы его свойства.
46. Каков химизм получения этилового эфира фенилуксусной кислоты.
47. Как получается этиловый эфир щавелевой кислоты.
48. Как получается фенилмалоновый эфир.
49. Как получается этилфенилмалоновый эфир и почему требуется производить доэтилирование.
50. Каков химизм образования этилфенилмалонилмочевины.

## МЕСТНОЕ

§ 1. Действие местных средств на нервную систему. Действие местных средств на первые окончания нервов. При парализовании нервов.

При парализовании нервов происходит местное действие, т.е. воспринимается центр.

Местное обезболивание. Методы, например, с помощью теплоты испарения этила.

Однако вызываемая реакция применяется лишь при Гораздо продолжительнее дающих свойством вызывая где они вводятся.

Эти препараты носят название местных обезболивающих и на центральную нервную систему не оказывают влияния.

§ 2. Кокаин и его действие. Кокаин — вещество, известное с древних времен. Проф. В. К. Андреев в 1860 году открыл это вещество.

Будучи довольно дорогим веществом, кокаин в настоящее время является результатом его синтеза.

Под понятием веществ разумеется преимущественно в химическом отношении (в виде оснований или органических жидкостей).



## ГЛАВА II

### МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

§ 1. Действие местных анестетиков. Болевое ощущение достигает центральной нервной системы благодаря воздействию внешних раздражений на нервные окончания, расположенные во всех частях тела.

При парализовании нервного центра наступает общая анестезия, наркоз.

При парализовании же в том или ином месте лишь нервных окончаний происходит местная анестезия, так как болевые ощущения в данном месте не воспринимаются и благодаря этому не передаются нервному центру.

Местное обезболивание может быть достигнуто чисто физическими методами, например, путем замораживания, главным образом за счет скрытой теплоты испарения таких легколетучих жидкостей, как хлористый этил.

Однако вызываемая таким образом анестезия кратковременна и может применяться лишь при небольших наружных операциях.

Гораздо продолжительнее действие ряда химических соединений, обладающих свойством вызывать анестезию нервных окончаний в том месте, где они вводятся.

Эти препараты носят название местноанестезирующих. При поступлении местных обезболивающих веществ в кровяной ток они оказывают действие и на центральную нервную систему, но это нежелательное побочное явление.

§ 2. Кокаин и его заменители. Первым известным местным анестезирующим веществом является кокаин, введенный во врачебную практику проф. В. К. Анрепом в 1880 г.

Это алкалоид<sup>1</sup>, добываемый из листьев южноамериканского кустарника кока.

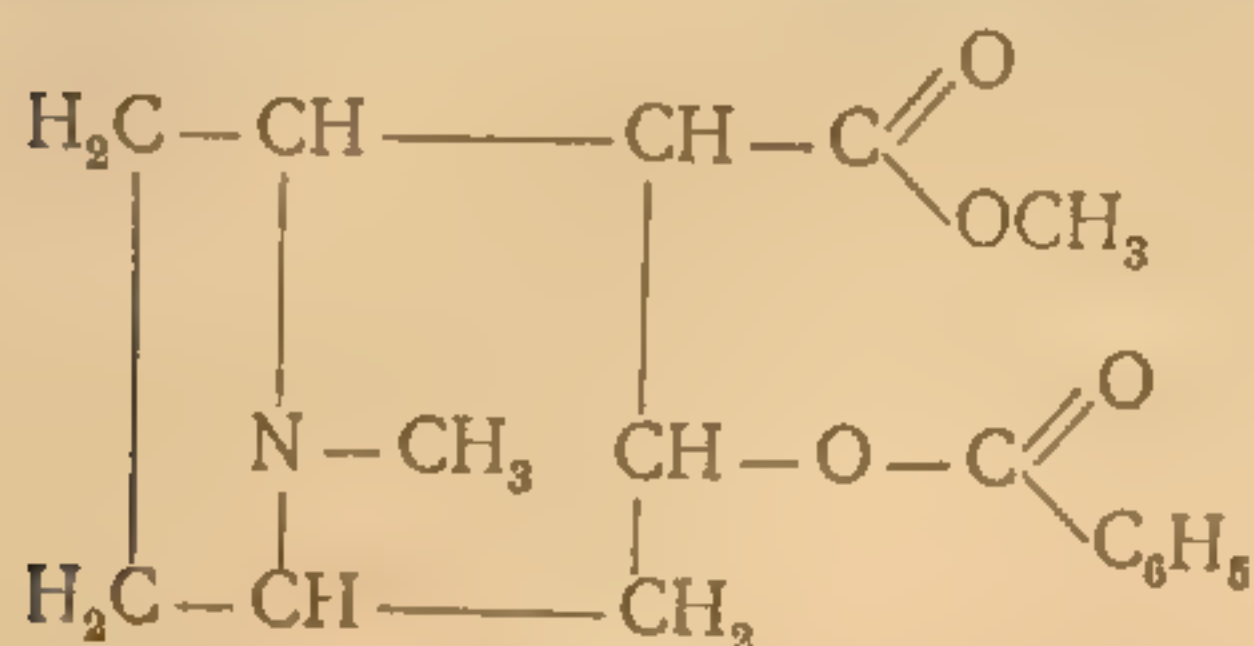
Будучи долгое время единственным известным местным анестетиком, этот дорогой колониальный продукт был детально исследован, в результате чего было выяснено его строение, подтвержденное полным синтезом.

<sup>1</sup> Под понятием алкалоидов объединяется обширная группа азотсодержащих веществ разнообразного строения, обладающих основным характером, встречающихся преимущественно в растениях, реже в животных.

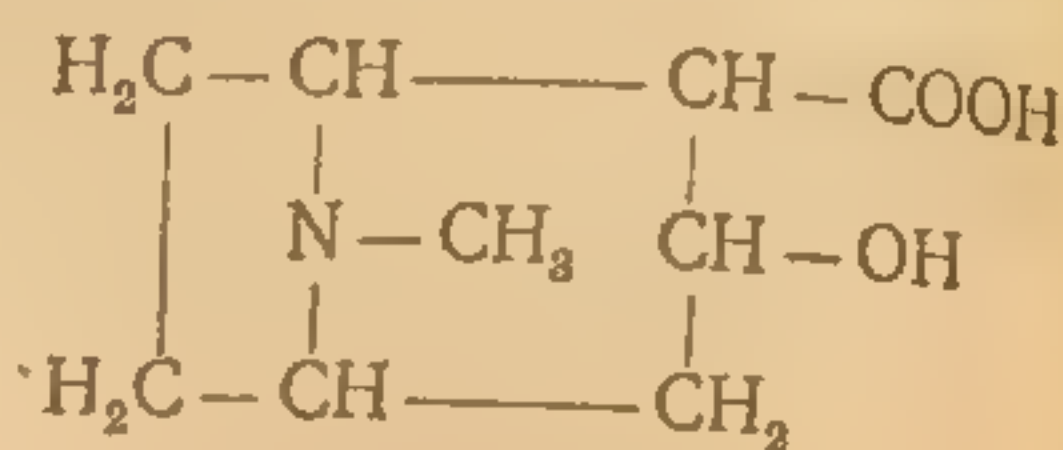
В химическом отношении все алкалоиды являются аминами, в свободном состоянии (в виде оснований) обычно мало растворимыми в воде, но легко растворимыми в органических жидкостях и образующими с кислотами легко растворимые в воде соли.



1. Вопросы



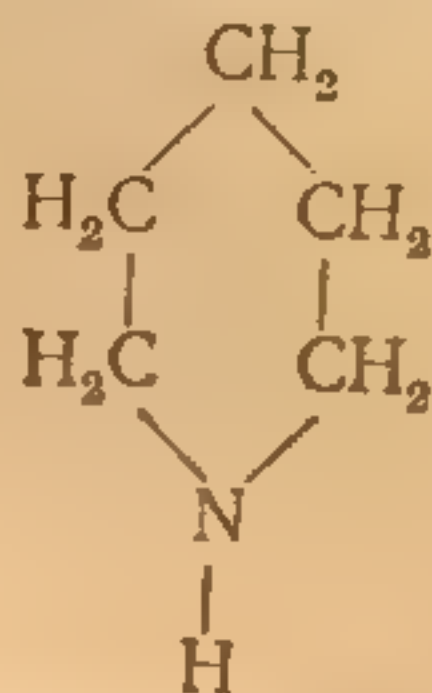
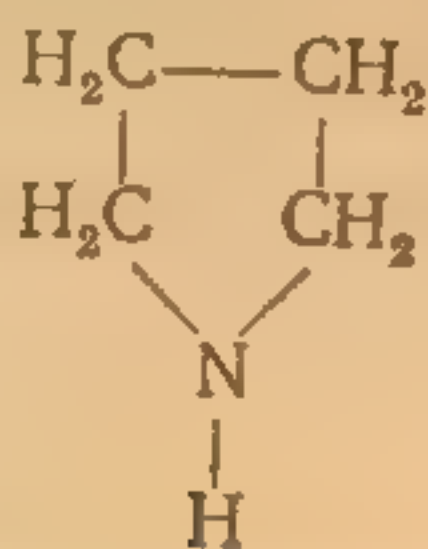
## Коканин



## Экгонин

Таким образом, кокаин можно рассматривать как производное оксикислоты экгонина, в котором кислотная группа этерифицирована метиловым спиртом, а гидроксил ацилирован бензойной кислотой.

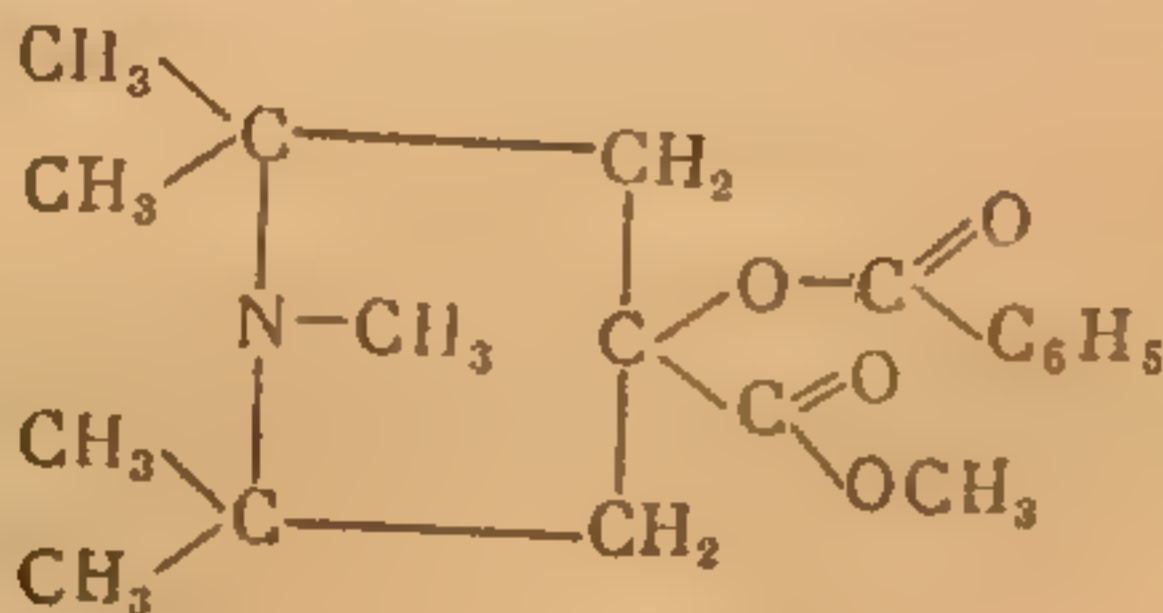
Скелет кокаина образован конденсацией двух гидрированных гетероциклов, пятичленного пирролидинового и шестичленного пиперидинового, содержащих по одному атому азота:



Кокаин может быть синтезирован несколькими методами, но все они сложны и не имеют промышленного применения.

Так как экгонин анестетическим действием не обладает, были проведены многочисленные исследования для выяснения той комбинации отдельных групп атомов, которые сообщают кокаину его лечебные свойства. Кроме того, кокаин обладает значительной токсичностью, которую требовалось устранить в синтетических препаратах.

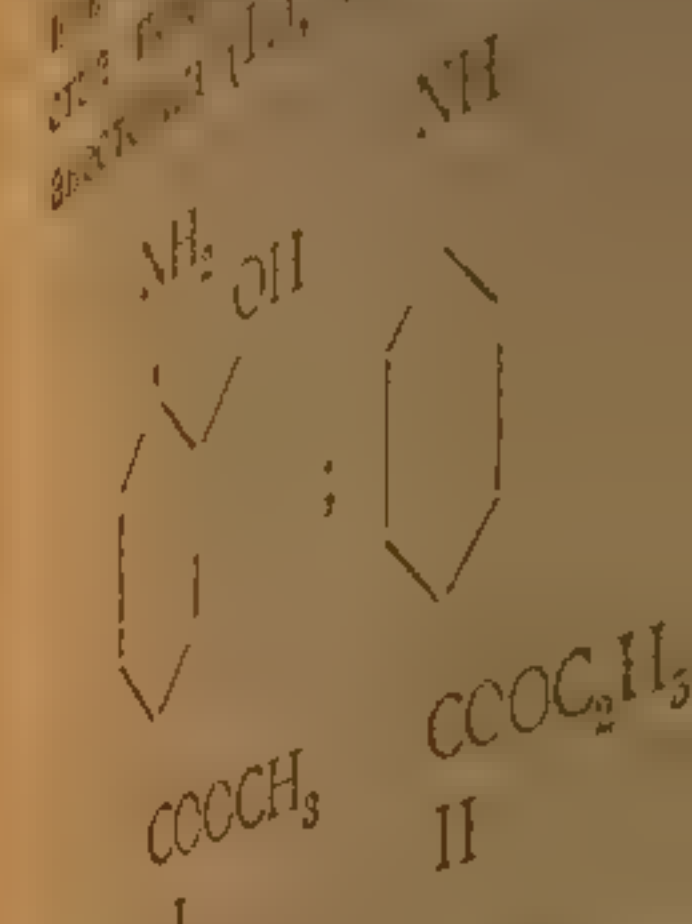
В этом направлении сначала было синтезировано несколько «копий» молекулы кокаина, среди которых одной из первых явился так называемый эукаин:



Он содержит столько же углеродных атомов, что и оба конденсированные кольца скелета кокаина, а также все его функциональные группы.

Эукаин, обладая местными анестезирующими свойствами, оказался очень токсичным, вызывающим ряд побочных явлений.

В дальнейшем в поисках заменителей кокаина обнаружилось, что замечательными местными анестетиками являются гораздо более простые по



Ортоформ, метиловый Эф  
 (см. ниже).  
 ... представляет

местезин представляет  
кислоты; новоканин—эфир  
кислоты, или диэтиламиноз  
сменяется в виде солянок  
в пара бутиламинобензойной  
пара-бутиламинобензойной

Интересно отметить, что не сказывают анестетическое влияние обеих групп, т. е. фенкал.

Сильным местным анестетиком, но имеющим кольцевые эстеразные группы, а именно: этиламида- $\alpha$ -бу-

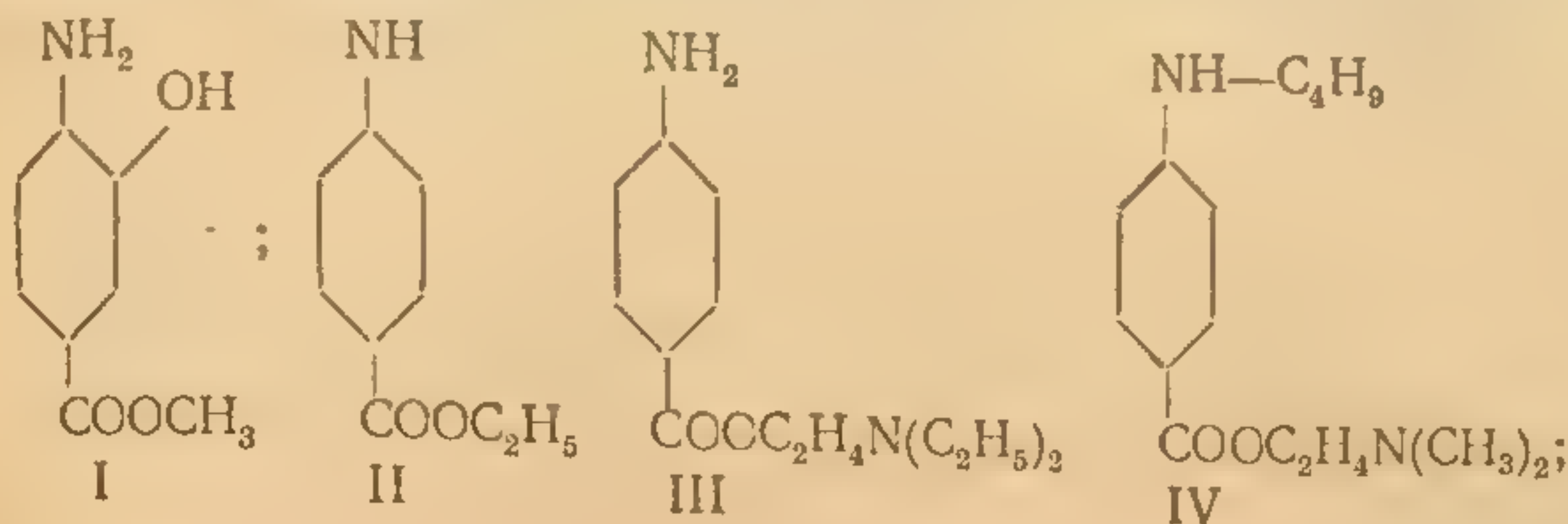


Анестезин, новокаин и другие вырабатываемых в настоящее время только самостоятельными производствами остальных.

§ 3. Анестезин и его производные бензойной кислоты горьковатого вкуса, без запаха кипения 312—314°. Растворим в органических жидкостях и спирте.



строению амины, а именно производные анилина, содержащие в пара-положении этерифицированную карбоксильную группу. Среди большого количества подобных соединений наиболее простыми оказались ортоформ (I), анестезин (II), новокаин (III) и дикаин (IV):



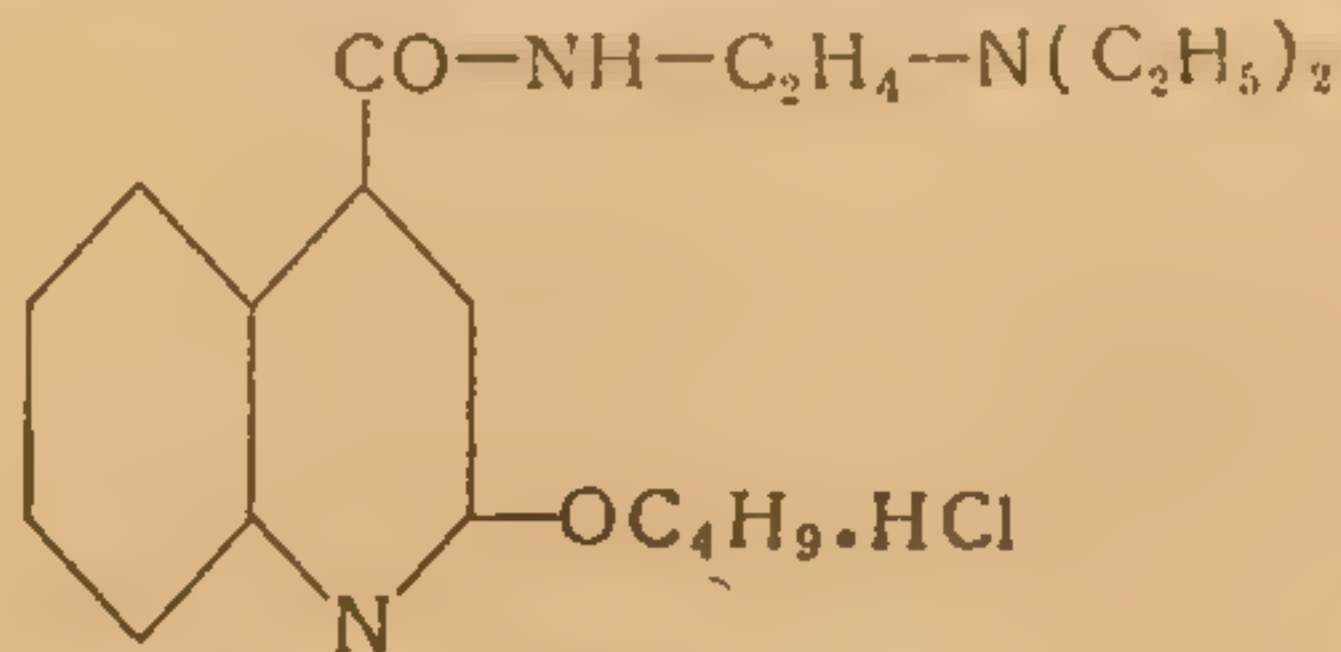
Ортоформ, метиловый эфир 3-окси-4-аминобензойной кислоты, в настоящее время не применяется; он представляет интерес как аналог совкаина (см. ниже).

Анестезин представляет собой этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты; новокаин—эфир диэтиламиноэтанола и пара-аминобензойной кислоты, или диэтиламиноэтиловый эфир пара-аминобензойной кислоты, применяется в виде солянокислой соли; дикаин—эфир диметиламиноэтанола и пара-бутиламинобензойной кислоты, или диметиламиноэтиловый эфир пара-бутиламинобензойной кислоты, применяется также в виде солянокислой соли.

Как видно, все они являются производными пара-аминобензойной кислоты; в виде этого соединения они и выводятся из организма.

Интересно отметить, что ни бензоилэкгонин, ни его метиловый эфир не оказывают анестетического действия. Для этого, повидимому, требуется наличие обеих групп, т. е. остатка бензойной кислоты и спиртового радикала.

Сильным местным анестетиком, сходным по типу с ортоформом и дикаином, но имеющим кольцо хинолина, является совкаин, или хлоргидрат диэтиламиноэтиламино- $\alpha$ -бутоксидинхониновой кислоты:



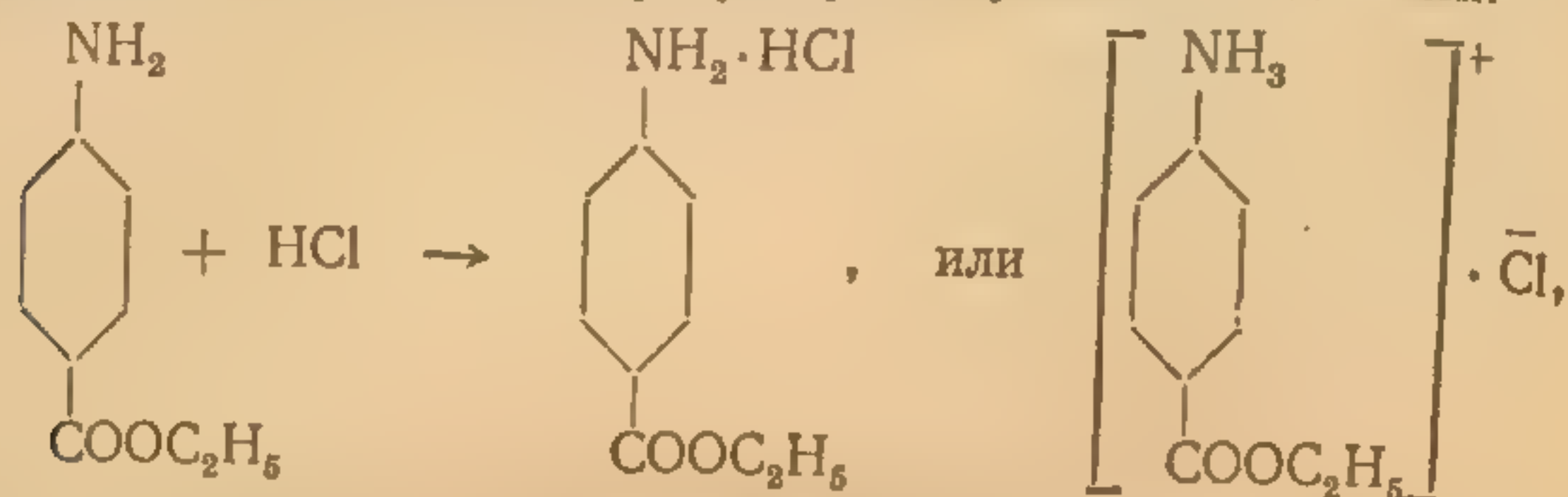
Анестезин, новокаин и дикаин представляют собой основную группу вырабатываемых в настоящее время местных анестетиков, причем анестезин не только самостоятельный лекарственный препарат, но и полупродукт для получения остальных.

§ 3. Анестезин и его получение. Анестезин, или этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты (ГФ VIII, 53),—белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, без запаха. Температура плавления  $89-91,5^\circ$ ; температура кипения  $312-314^\circ$ . Трудно растворим в воде, хорошо растворим в спирте и органических растворителях.

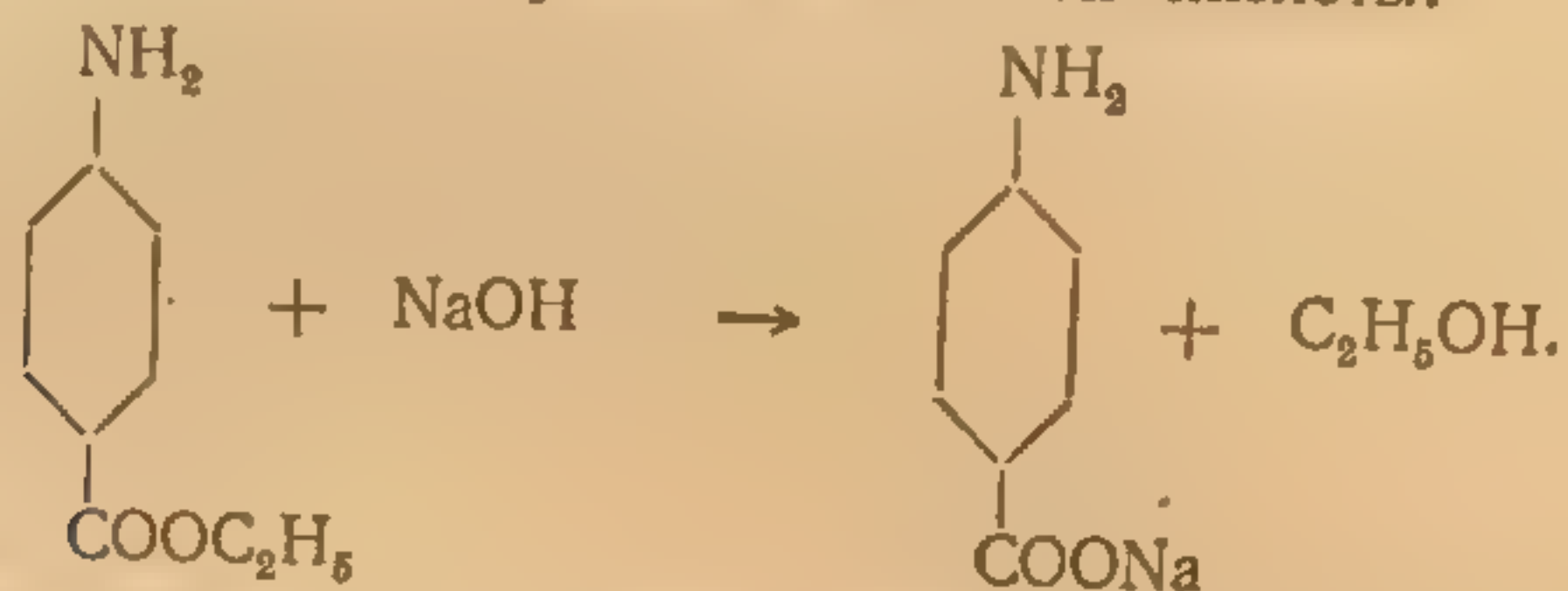


Анестезин действует лишь непосредственно вблизи места его введения; применяется преимущественно как наружное средство в мазях и порошках и реже внутрь при болях в желудке.

С кислотами анестезин образует растворимые в воде соли:



щелочами омыляется до пара-аминобензойной кислоты:



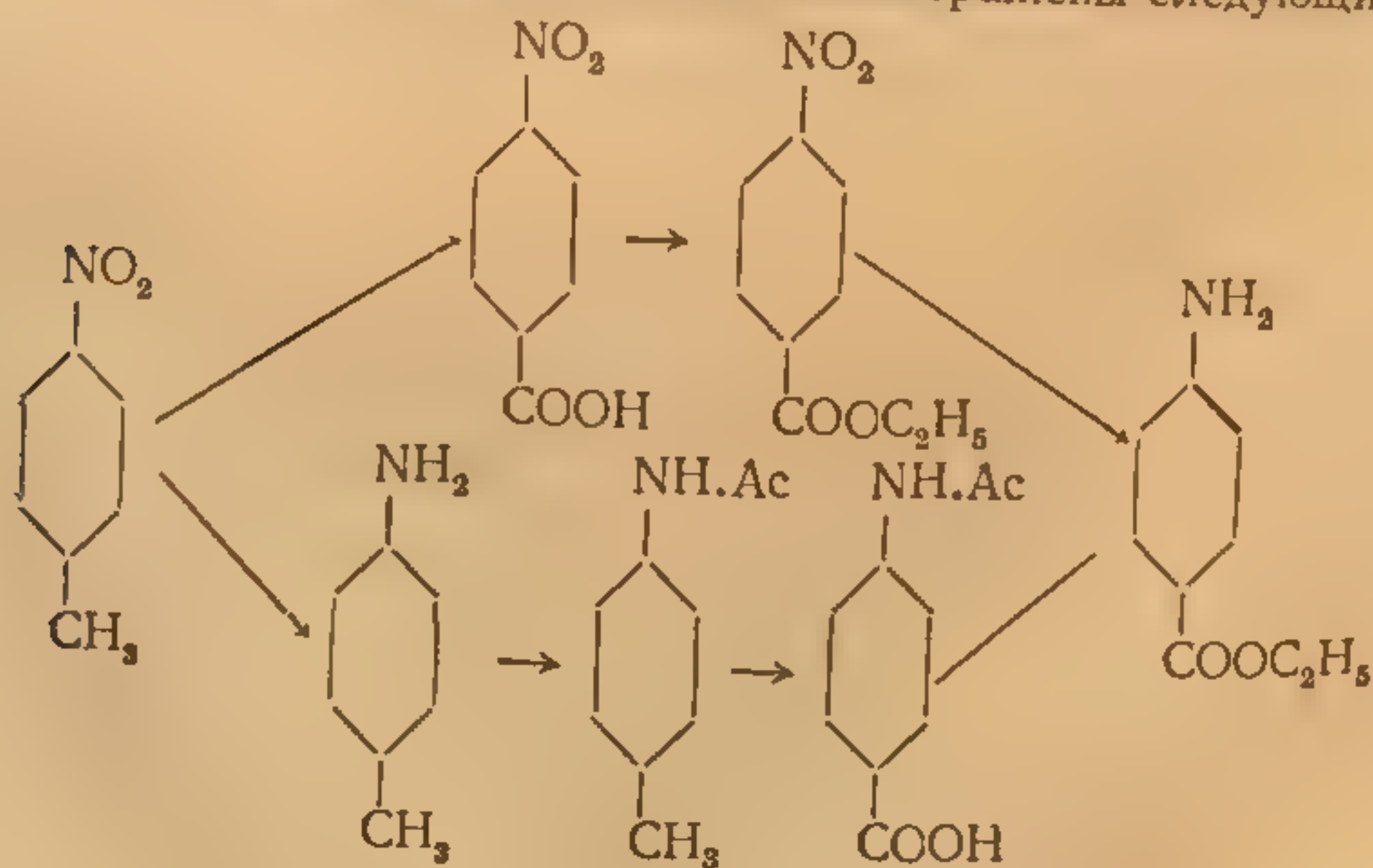
Исходным сырьем для получения анестезина служит толуол, который нитруется в крупных масштабах и в виде пара-нитротолуола поступает на химико-фармацевтические заводы как полупродукт для синтеза ряда лекарственных препаратов. Для получения анестезина нужно окислить метильную группу пара-нитротолуола в карбоксильную, проэтерифицировать последнюю и восстановить нитрогруппу в аминогруппу.

В зависимости от того, в каком порядке производить изменения имеющихся заместителей, синтез анестезина можно осуществить двумя путями:

1) сначала окислить пара-нитротолуол в пара-нитробензойную кислоту, затем проэтерифицировать ее в этиловый эфир и, наконец, восстановить нитрогруппу;

2) сначала восстановить нитрогруппу в аминогруппу, затем, защитив ее ацилированием, произвести окисление метильной группы и, наконец, этерификацию с одновременным омылением ацильной группы.

Оба эти пути могут быть схематично изображены следующим образом:



Из схемы видно, что окисление нитротолуола хромпиком, в то время как при применении бромпиком, сама пара-нитробензойная кислота широко применяется. По указанным условиям, т. е. через пара-нитробензойную кислоту, с помощью хромпика в смеси с пара-нитробензойной кислотой, § 10). Таким образом, кислоты, являющиеся схемой:



Первая стадия бензойной кислоты (температура плавления кислоты (см. ч. I А) уравнением:

Затем реакция При этом нитроэфи... д.к., который отфи... нитробензойная ки... мые в воде соли,

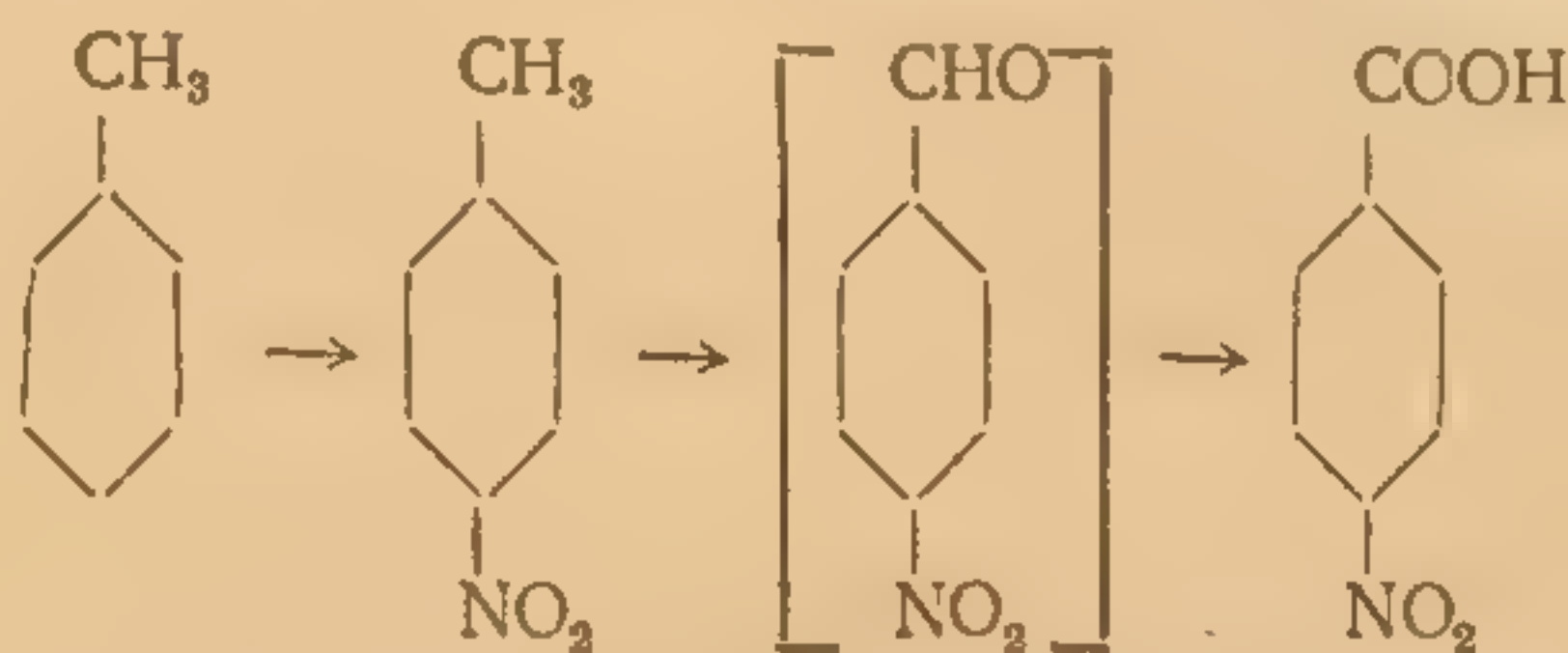


Из схемы видно, что первый путь имеет меньше стадий; кроме того, при окислении нитротолуола можно пользоваться более дешевым окислителем—хромпиком, в то время как при окислении ацилированного толундина нужно применять более дорогой перманганат калия для создания более мягких условий окисления во избежание гидролиза ацильной группы; наконец, сама пара-нитробензойная кислота является полупродуктом, широко применяемым в химико-фармацевтической промышленности.

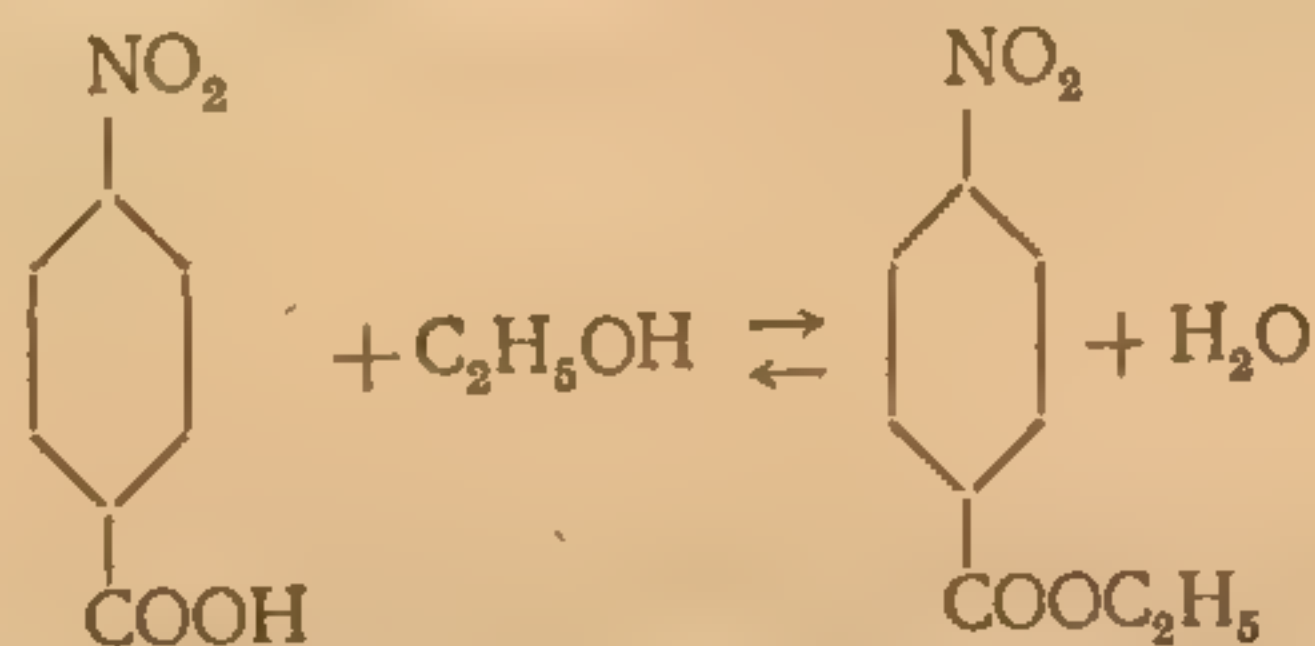
По указанным причинам принят первый путь получения анестезина, т. е. через пара-нитробензойную кислоту.

Пара-нитробензойная кислота получается из пара-нитротолуола окислением хромпиком в сернокислой среде с доокислением частично образующегося пара-нитробензальдегида перманганатом в щелочной среде (см. часть I, Окисление, § 10).

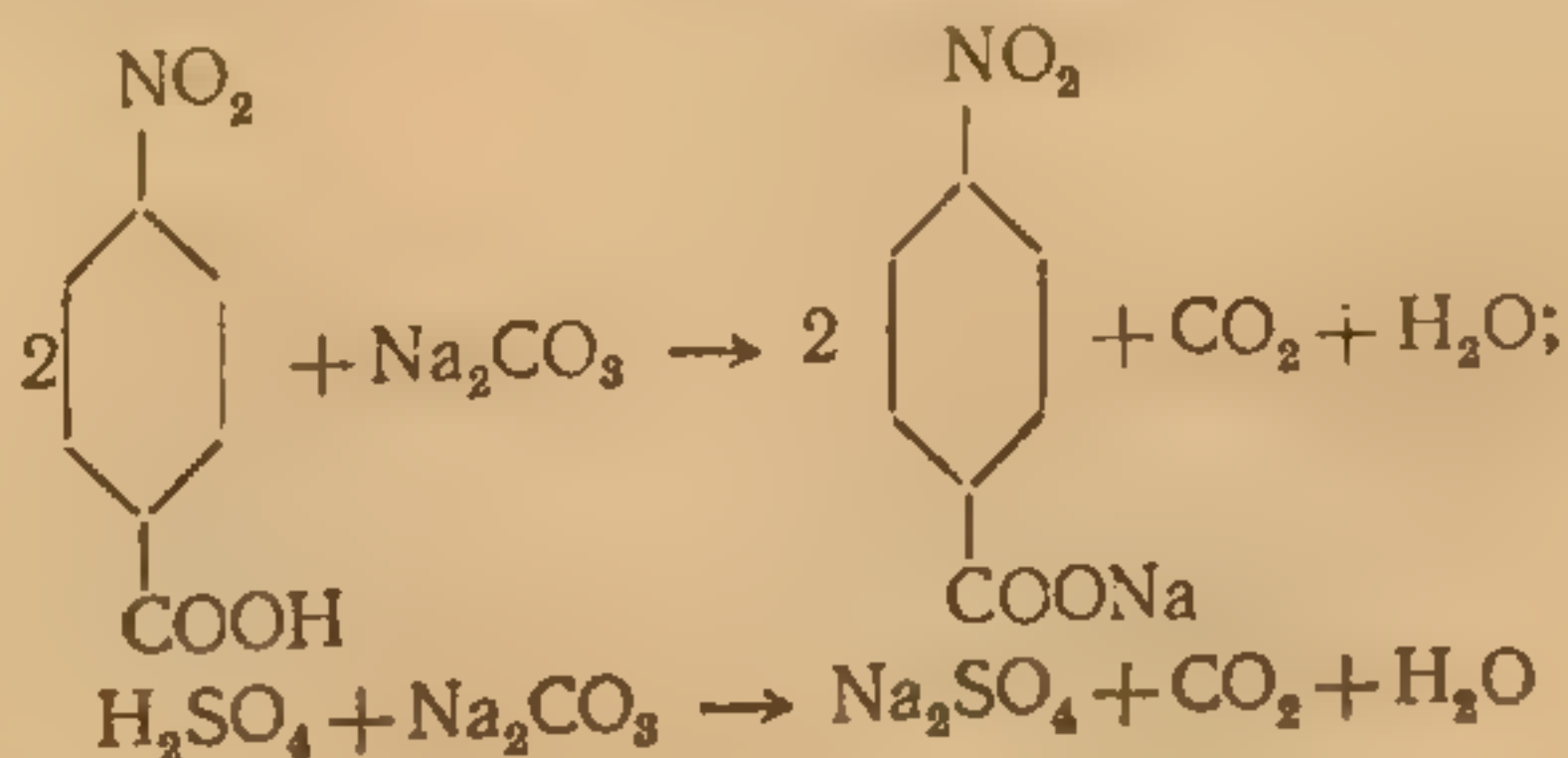
Таким образом, путь синтеза от толуола до пара-нитробензойной кислоты, являющейся сырьем для производства анестезина, выражается схемой:



Первая стадия производства анестезина—этерификация пара-нитробензойной кислоты (рис. 60), для чего спиртовой раствор сухой кислоты (температура плавления  $238^\circ$ ) кипятят с добавлением моногидрата серной кислоты (см. ч. I Ацилирование, § 9). Реакция этерификации выражается уравнением:

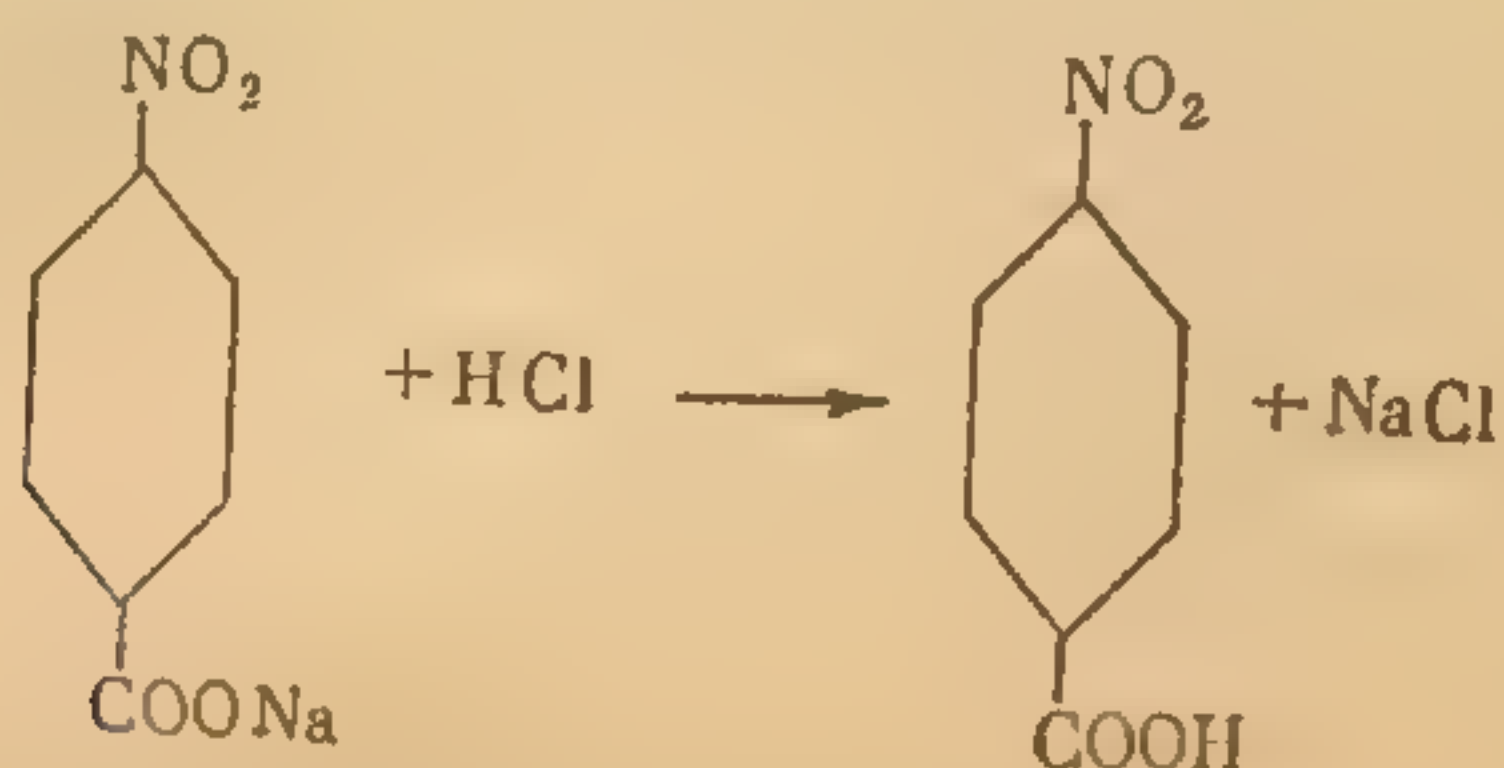


Затем реакционную массу охлаждают и нейтрализуют раствором соды. При этом нитроэфир, имеющий температуру плавления  $56^\circ$ , выпадает в осадок, который отфильтровывают и промывают, а непроэтерифицированная нитробензойная кислота и вся взятая серная кислота образуют растворимые в воде соли, переходящие в водно-спиртовой фильтрат:



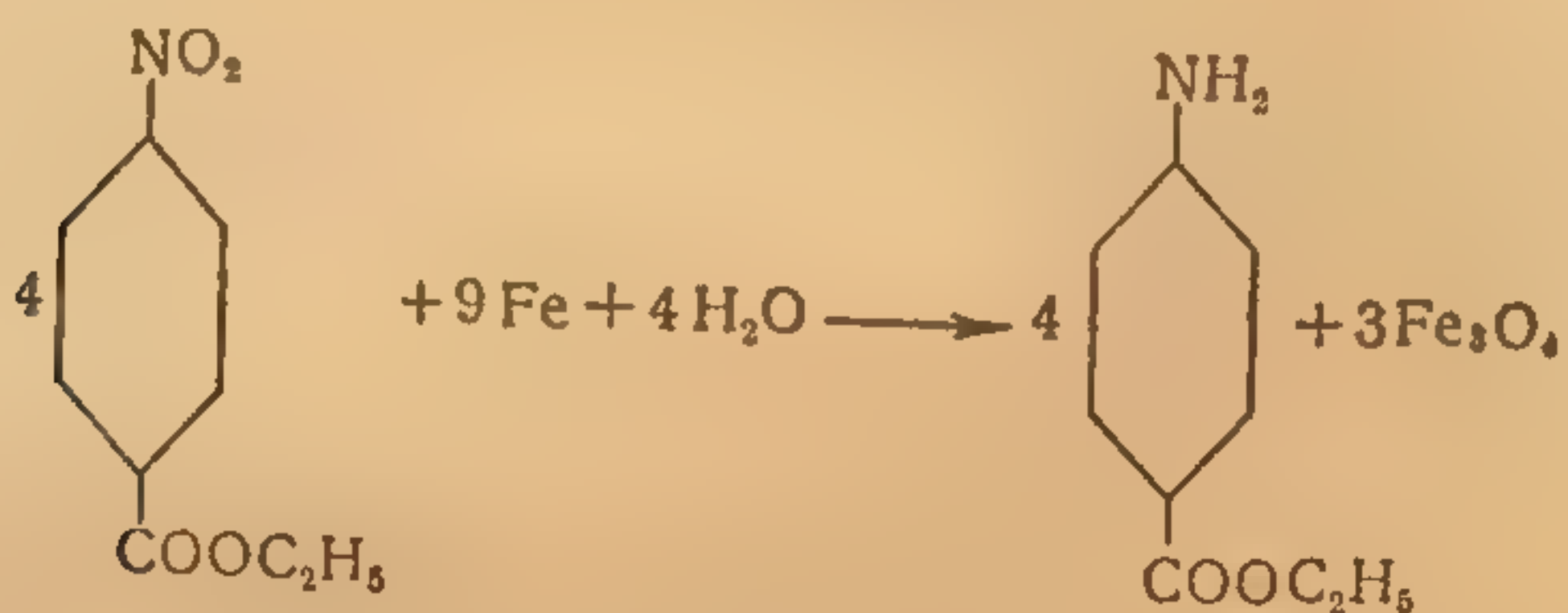


Фильтрат поступает на отгонку спирта, после чего из водного остатка подкислением выделяют пара-нитробензойную кислоту:



После очистки и сушки пара-нитробензойная кислота снова идет на этерификацию.

Вторая стадия производства—восстановление нитроэфира железом в присутствии уксусной кислоты (рис. 61), прибавляемой для «оживления» чугунных стружек и образования раствора электролита (см. часть I, Восстановление, § 2):



Уксусную кислоту применяют во избежание омыления сложного эфира и сам процесс восстановления ведут при умеренном нагревании до температуры не выше 65—80°.

По окончании восстановления реакционную массу подщелачивают содой для выделения свободного амина из частично образовавшейся уксуснокислой соли его:

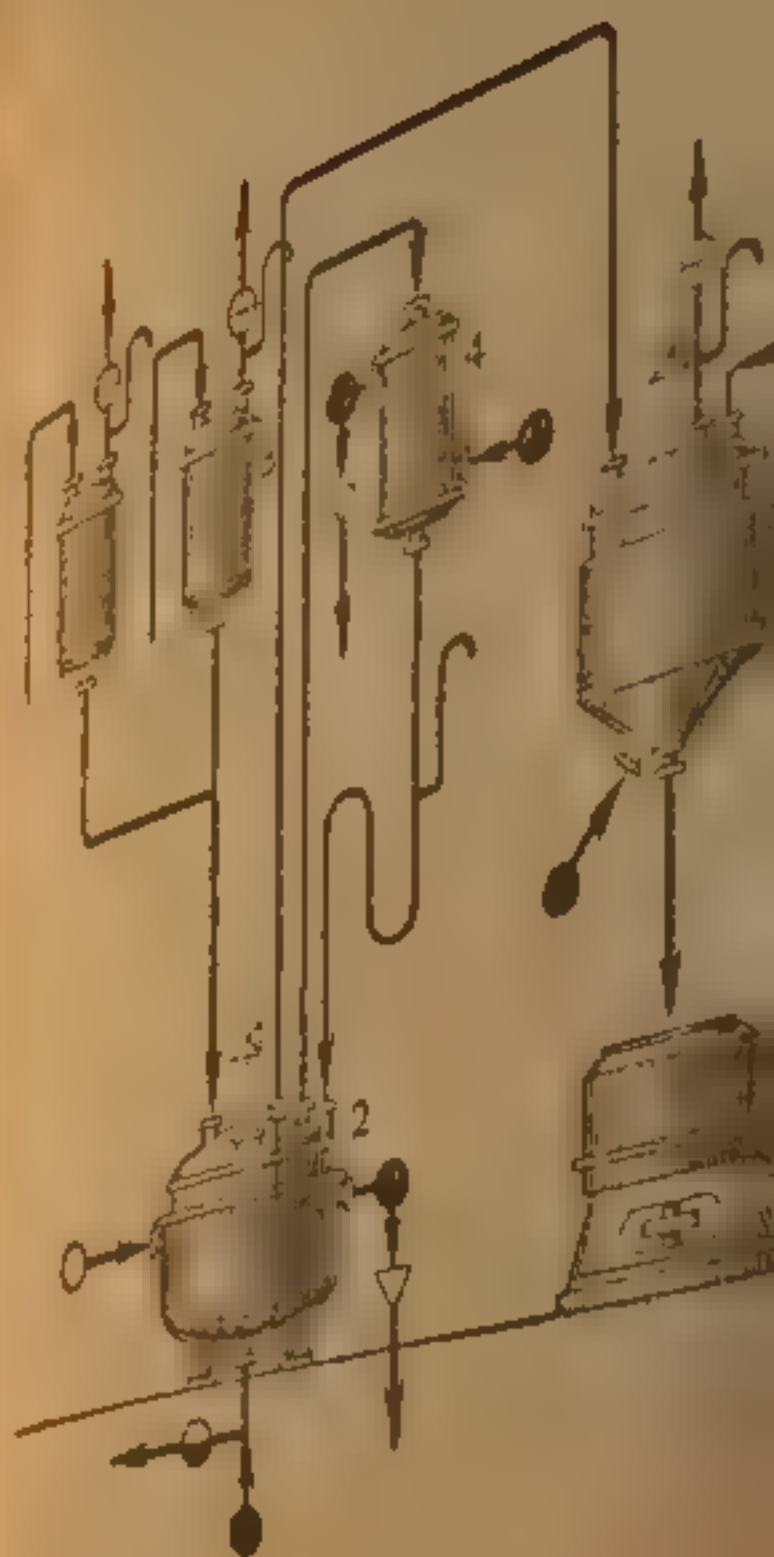
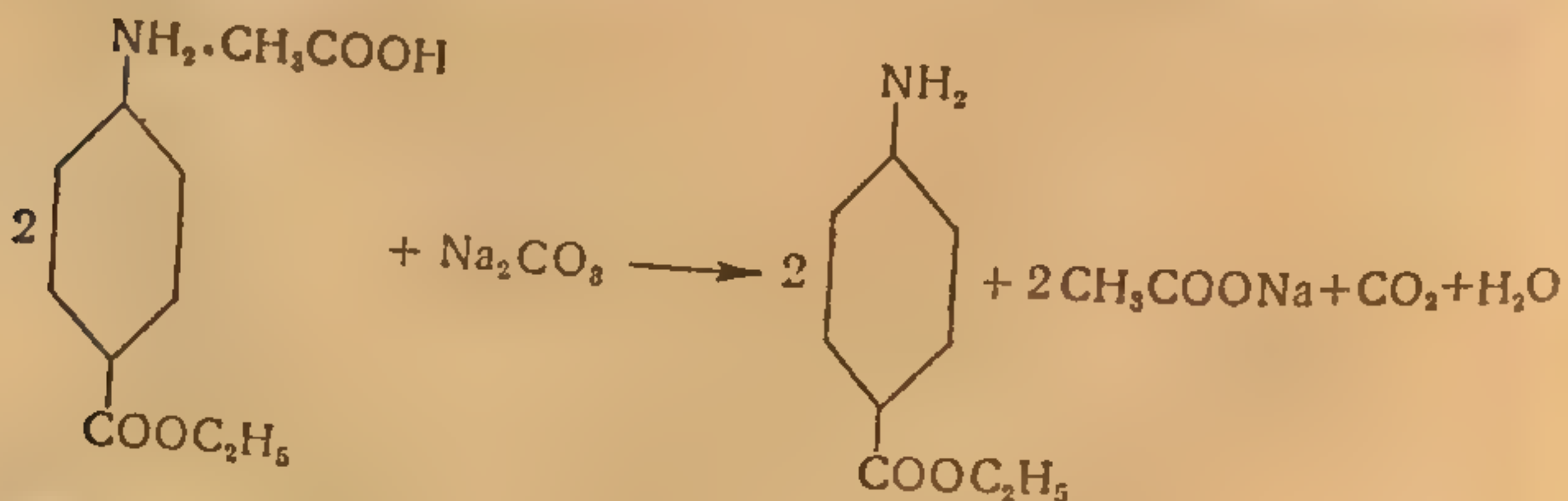


Рис. 60. Схема производства эт...

1—мерник для спирта; 2—этерификация; 5—выделитель; 6—мерник для воды; 9—приемник водно-спиртового раствора; 12—приемник для спирта; 13—приемник для раствора соляной кислоты.

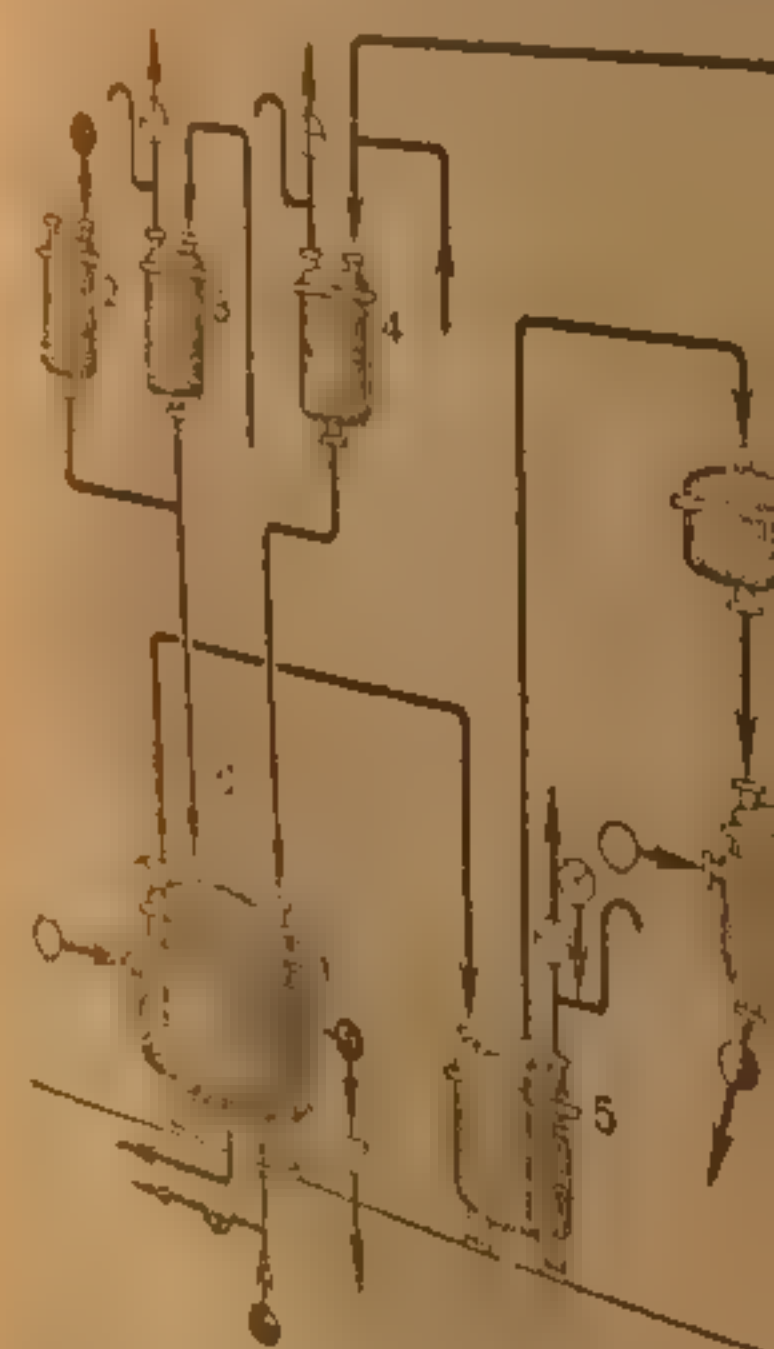


Рис. 61. Схема производства... 1—редуктор; 2—мерник для воды; 5—мерник для уксусной кислоты; 9—приемник водно-спиртового раствора; 11—мерник для раствора соляной кислоты; 15—приемник для конечного продукта.



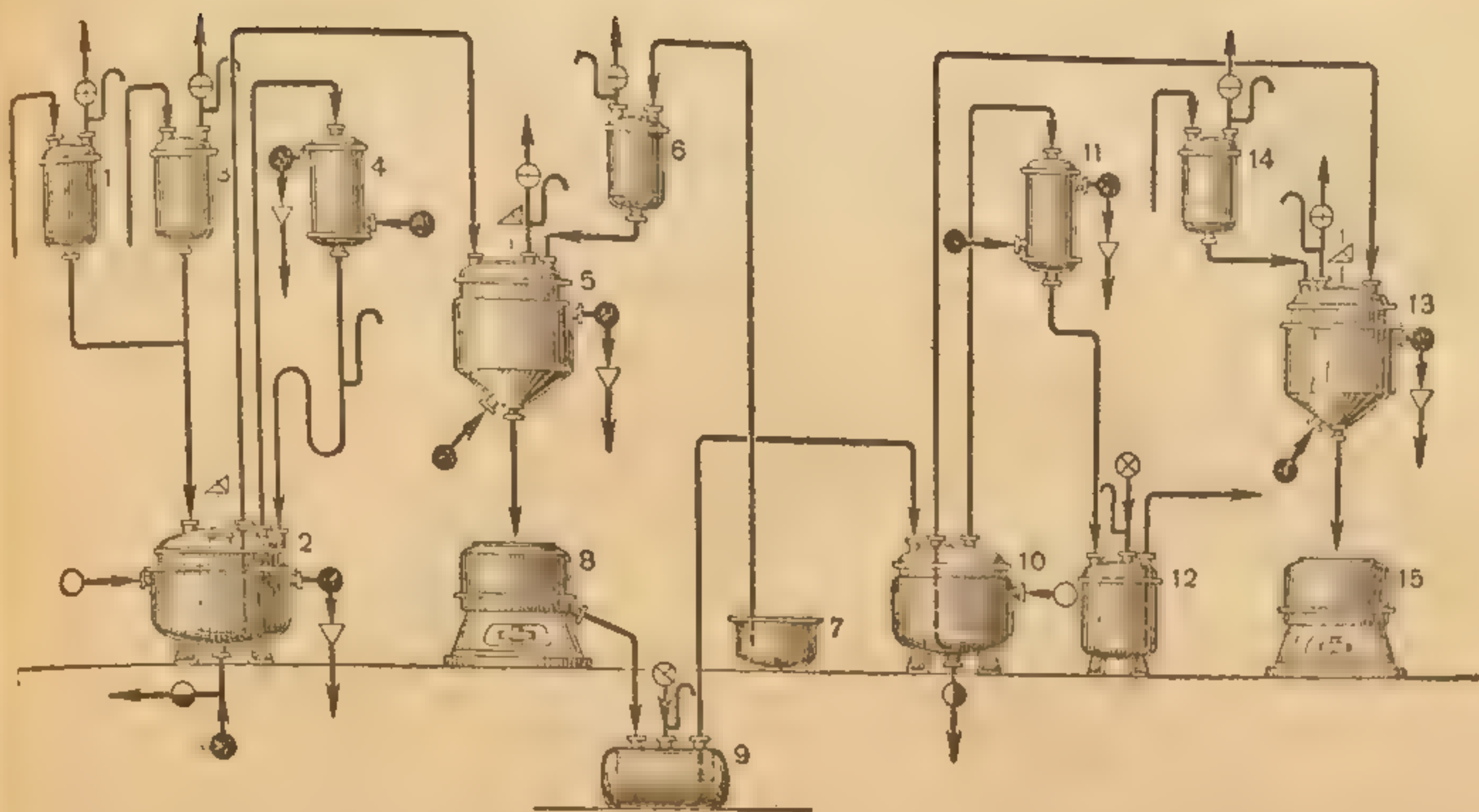


Рис. 60. Схема производства этилового эфира пара-нитробензойной кислоты (нитроэфира).

1—мерник для спирта; 2—этерификатор; 3—мерник для серной кислоты; 4—обратный холодильник; 5—выделитель; 6—мерник для раствора соды; 7—бачок для растворения соды; 8—центрифуга; 9—приемник водно-спиртового фильтрата; 10—аппарат для отгонки спирта; 11—холодильник; 12—приемник для спирта; 13—осадитель пара-нитробензойной кислоты; 14—мерник для соляной кислоты; 15—центрифуга.

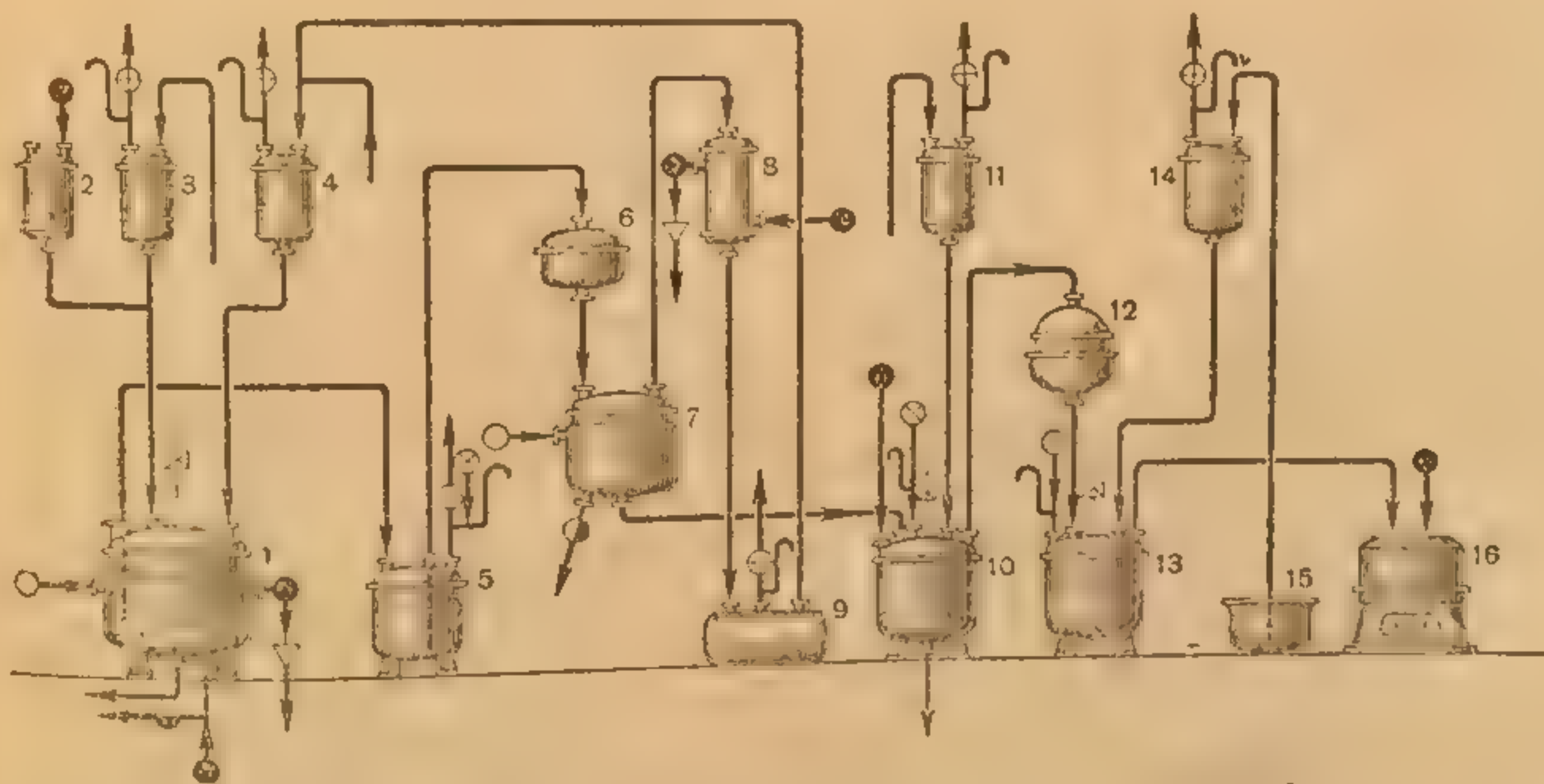


Рис. 61. Схема производства технического анестезина.

1—редуктор; 2—мерник для воды; 3—мерник для уксусной кислоты; 4—мерник для хлорэтана; 5—монтежю-приемник; 6—друк-фильтр; 7—вакуум-перегонный аппарат; 8—холодильник; 9—приемник дихлорэтанового отгона; 10—аппарат для получения солянокислой соли анестезина; 11—мерник для соляной кислоты; 12—друк-фильтр; 13—выделитель; 14—мерник для раствора соды; 15—бачок для растворения соды; 16—центрифуга.



Так как одновременно выпадает и шлам, то основание анестезина экстрагируют в несколько приемов из реакционной массы дихлорэтаном ( $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ ), после чего шлам выбрасывают.

Полученный дихлорэтановый экстракт анестезина упаривают, отгоняя остаток дихлорэтана в вакууме, и переводят анестезин в солянокислую соль прибавлением 10% раствора соляной кислоты.

После отделения небольшого слоя остаточного дихлорэтана кислый водный раствор солянокислого анестезина размешивают с активированным углем и фильтруют.

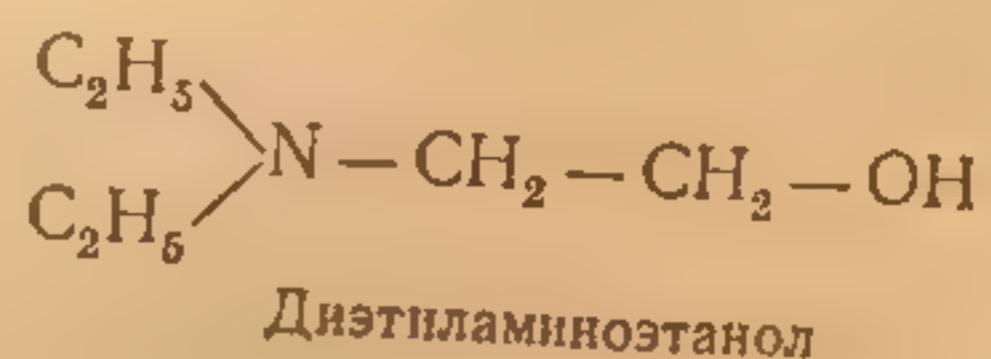
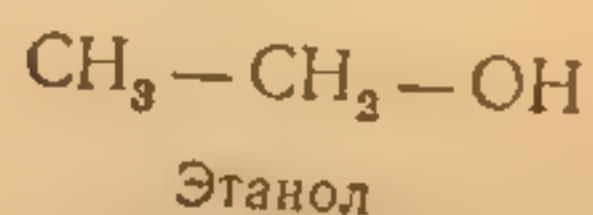
Затем подщелачиванием раствором соды выделяют основание анестезина, которое отфуговывают и промывают.

Очистку анестезина производят перекристаллизацией из 50% спирта с применением активированного угля и добавлением гидросульфита ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) для обесцвечивания растворимых окрашенных примесей восстановлением.

**§ 4. Новокаин и его получение.** Новокаин, или солянокислая соль диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты (ГФ VIII, 391), представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления  $154-156^\circ$ , горького вяжущего вкуса, вызывающие на языке чувство онемения, легко растворимые в воде (1 : 1) и спирте (1 : 8). Водный раствор новокаина имеет нейтральную реакцию.

Новокаин применяется для инъекции. Он действует несколько слабее кокаина, но значительно менее токсичен.

Полупродуктом для получения новокаина служит анестезин. От него новокаин отличается спиртовым остатком в эфирной группе, а именно вместо остатка этанола он имеет остаток соответствующего этилированного аминокислоты—диэтиламиноэтанола:



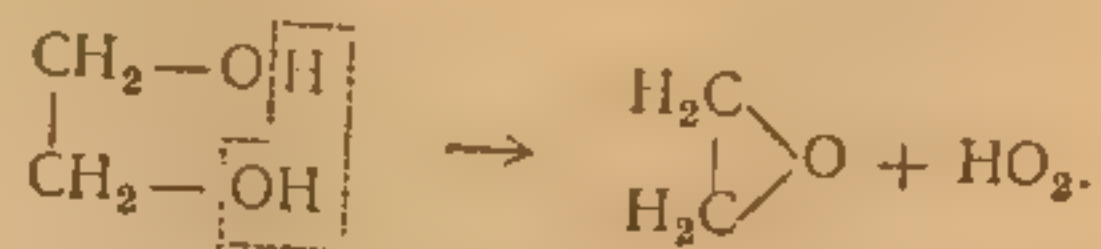
Первая стадия производства новокаина—получение диэтиламиноэтанола, представляющего собой жидкость удельного веса 0,885; температура кипения  $162^\circ$ .

Диэтиламиноэтанол получается по общему методу образования аминокислот взаимодействием соответствующего амина и окиси этилена<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Окись этилена—газообразное, горючее, легко сжижаемое вещество своеобразного запаха. Температура кипения  $+13,5^\circ$ , удельный вес в жидком состоянии 0,896. Смешивается с водой и спиртом во всех отношениях. В газообразном состоянии образует с воздухом взрывчатую смесь.

Вследствие низкой температуры кипения окись этилена хранится в жидком состоянии в стальных баллонах.

Окись этилена можно рассматривать как внутренний ангидрид двухатомного спирта—гликоля:



Она получается действием щелочи на этиленхлоргидрин:

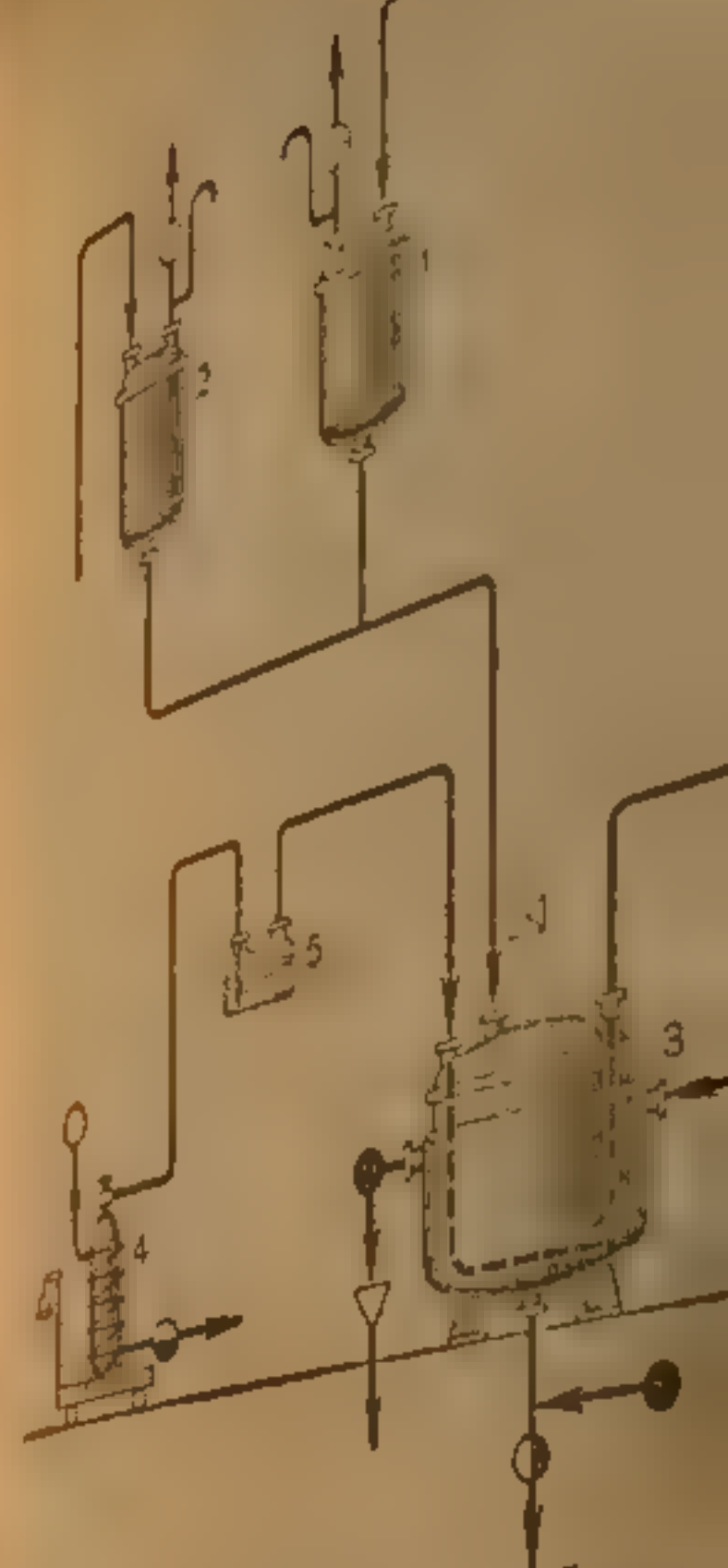
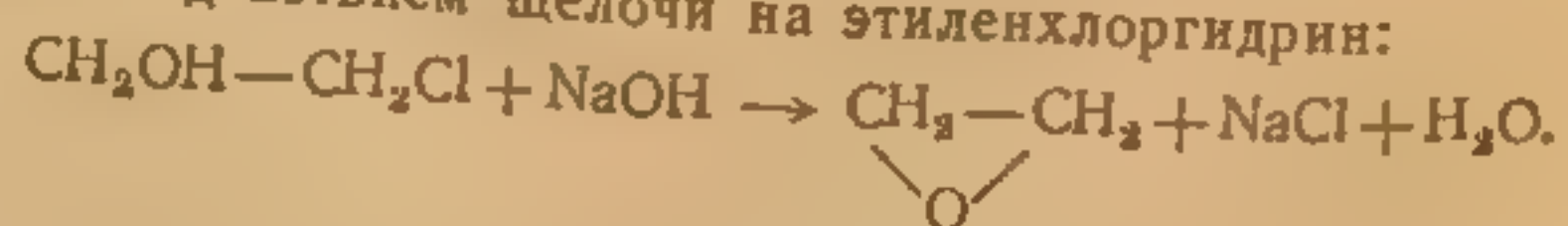


Рис. 62. Схема производства диэтиламиноэтанола: 1—мерник для метанола; 2—мерник для диэтиламина; 3—аппарат для промывки; 4—контрольная промывка; 5—кулер; 6—лодильник; 10—приемник.

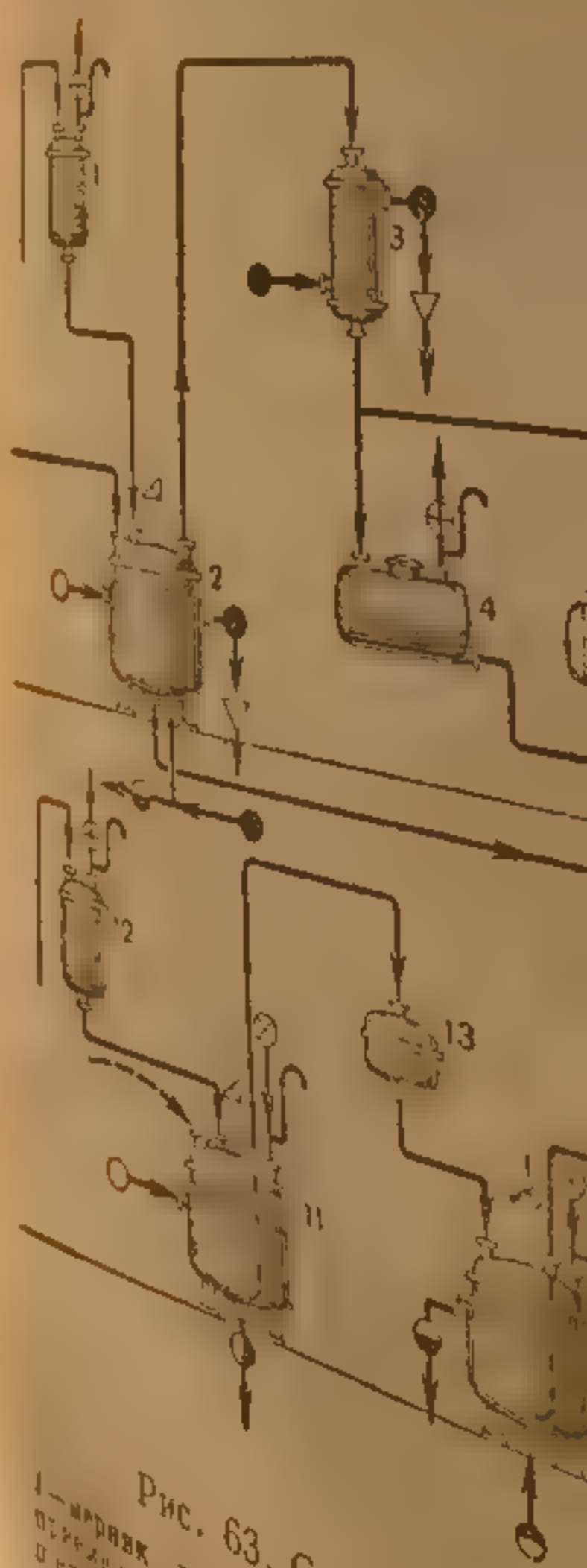


Рис. 63. Схема производства новокаина: 1—мерник для диэтиламиноэтанола; 2—мерник для анестезина; 3—аппарат для промывки; 4—аппарат для промывки; 5—аппарат для промывки; 6—аппарат для промывки; 7—аппарат для промывки; 8—аппарат для промывки; 9—аппарат для промывки; 10—аппарат для промывки; 11—аппарат для промывки; 12—аппарат для промывки; 13—аппарат для промывки; 14—аппарат для промывки; 15—аппарат для промывки; 16—аппарат для промывки; 17—аппарат для промывки; 18—аппарат для промывки; 19—аппарат для промывки.



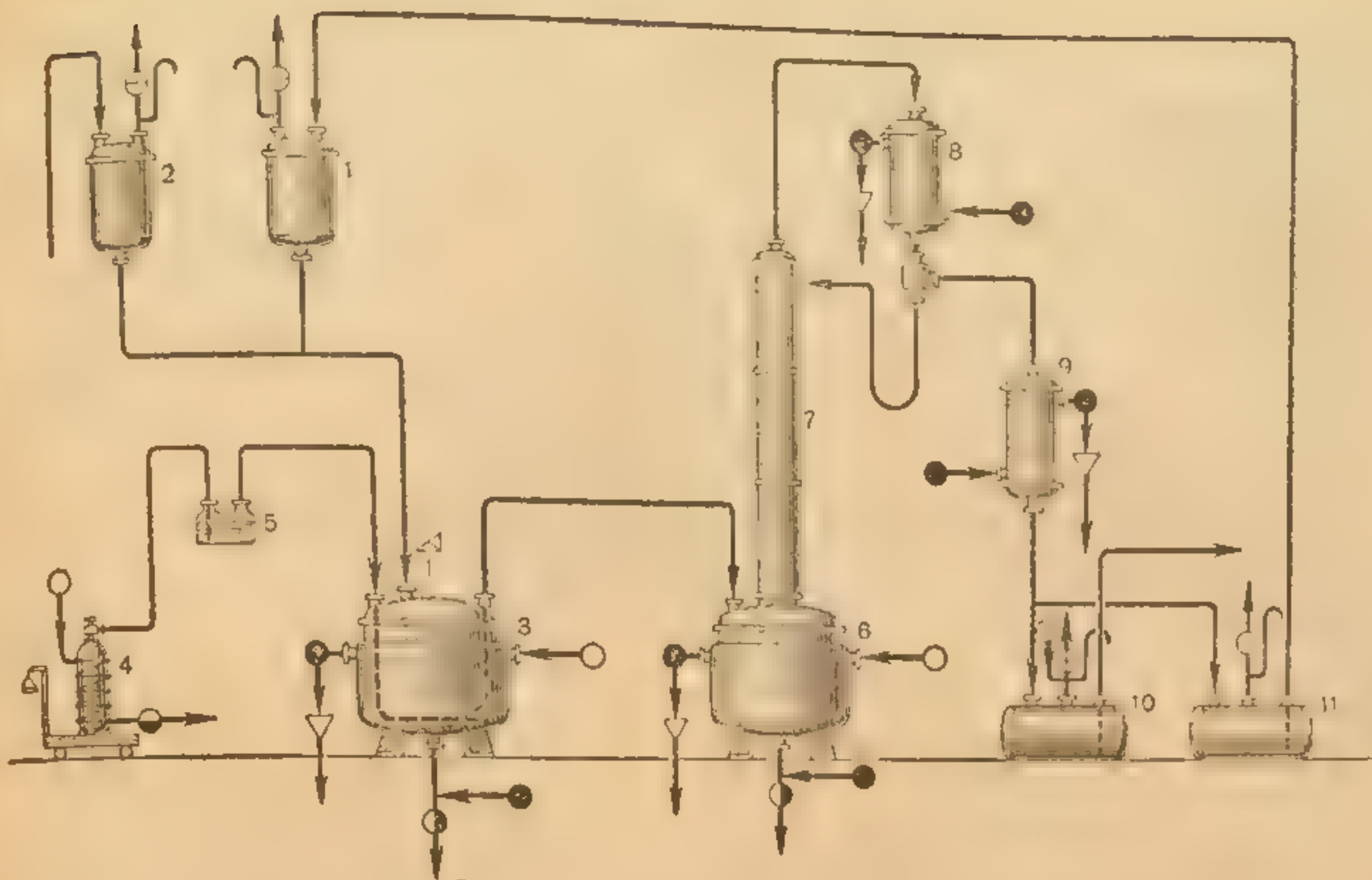


Рис. 62. Схема производства диэтиламиноэтанола.

1—мерник для метанола; 2—мерник для диэтиламина; 3—реактор; 4—баллон с окисью этилена; 5—контрольная промывка; 6—куб; 7—ректификационная колонна; 8—дефлегматор; 9—холодильник; 10—приемник I фракции; 11—приемник II фракции.

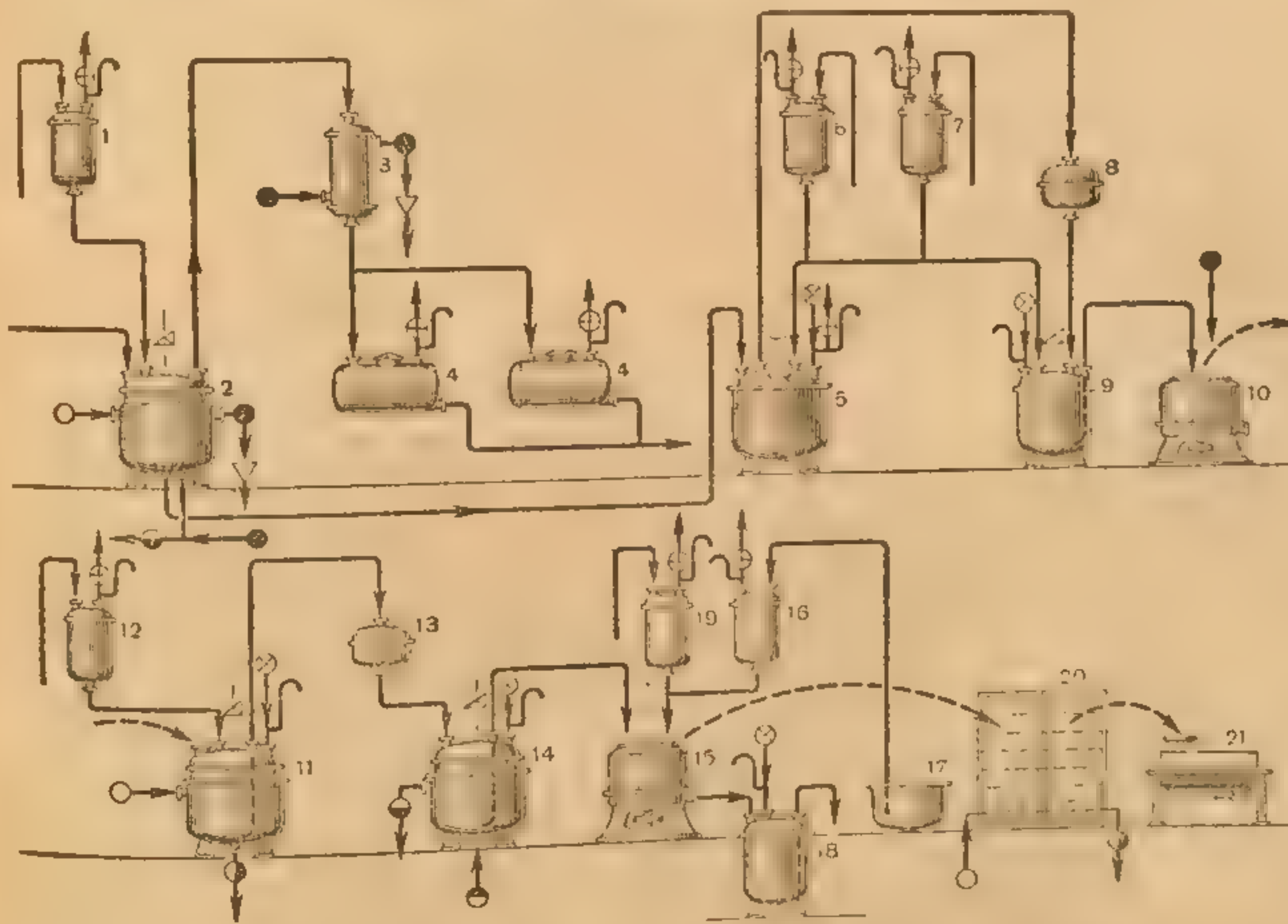
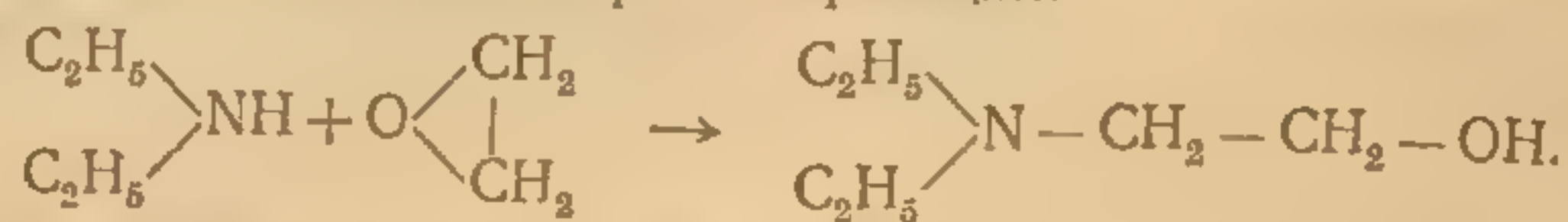


Рис. 63. Схема производства технического новокаина и его очистки.

1—мерник для диэтиламиноэтанола; 2—аппарат для алкоголиза; 3—холодильник; 4—вакуум-приемник; 5—осадитель анестезина; 6—мерник для соляной кислоты; 7—мерник для раствора; 8—друк-фильтр; 9—осадитель основания новокаина; 10—центрифуга; 11—растворитель; 12—мерник для соляной кислоты; 13—друк-фильтр; 14—кристаллизатор; 15—центрифуга; 16—центрифуга; 17—бачок для растворения соли; 18—приемник маточников; 19—мерник для спирта; 20—сушилка; 21—сеялка.



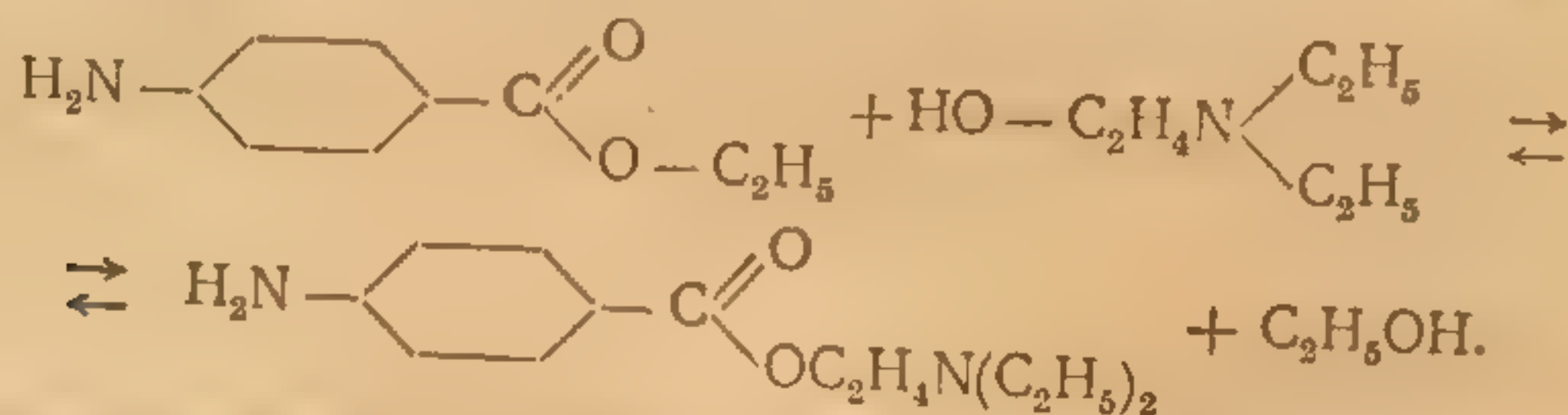
в данном случае при пропускании газообразной окиси этилена в раствор диэтиламина в метиловом спирте по реакции:



В реакционный аппарат с рубашкой для водяного охлаждения загружают метиловый спирт или первую фракцию от разгонки (см. ниже) и диэтиламин, затем пропускают требуемое по расчету количество окиси этилена из баллона (рис. 62). Реакция идет с выделением тепла и требует охлаждения с тем, чтобы температура не превышала 50°.

Затем полученный раствор диэтиламиноэтанола в метиловом спирте<sup>1</sup> поступает на фракционную разгонку в колонный аппарат. После нескольких разгонок получают две фракции: первая, состоящая главным образом из метанола, используется для следующей загрузки, вторая представляет собой 94% диэтиламиноэтанол (вторая фракция отгоняется в вакууме при остаточном давлении 20—40 мм ртутного столба).

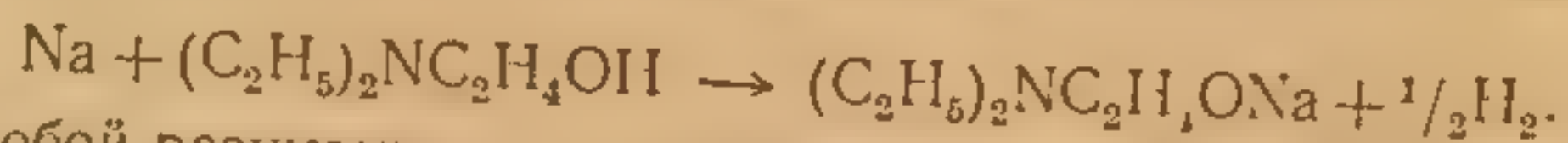
Вторая стадия производства новокаина—замена в анестезине этильного эфирного остатка диэтиламиноэтильным, что достигается алкоголизом (см. часть I, Ацилирование, § 11):



Течение реакции в требуемом направлении стимулируется:

- 1) применением большого избытка диэтиламиноэтанола,
- 2) отгонкой образующегося этилового спирта, который кипит значительно ниже диэтиламиноэтанола.

Реакция ускоряется применением в качестве катализатора небольшого количества (около 1% по отношению к анестезину) заранее приготовленного алкоголята, полученного действием металлического натрия на диэтиламиноэтанол:



Само собой разумеется, что алкоголиз должен проводиться при полном отсутствии влаги. В аппарат загружают диэтиламиноэтанол и анестезин (диметиламиноэтанола в 3 раза больше по весу или в 5 раз больше, чем требуется по уравнению реакции) и производят отгонку некоторого количества диэтиламиноэтанола в вакууме (при температуре 70—80°) для удаления следов влаги. Затем загружают раствор диэтиламиноэтилата натрия и продолжают отгонку (в вакууме) смеси этанола с диэтиламиноэтанолом при температуре около 100° (рис. 63).

Полученная реакционная масса поступает на выделение и очистку новокаина, для чего ее обрабатывают слабым раствором соляной кислоты, размешивают с активированным углем, точно нейтрализуют щелочью и фильтруют. На фильтре вместе с углем остается незначительное количество не вступившего в реакцию анестезина, выпавшего в осадок при нейтрализации вследствие менее основного характера по сравнению с новокаином.

<sup>1</sup> Получение диэтиламина из диэтиланилина—см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 9.

Из полученного раствора  
осадка, которое отфильтровывается,  
Промытое осадочное вещество  
с добавлением этилового спирта  
на фильтр и закристаллизовано  
Полученный хлоргидрат  
гидратированной соли (для у  
после чего хлоргидрат ново  
отгоняют спиртом, затем  
в вакууме.  
Солянокислые маточники  
разводят раствором щелочи,  
взвешивают и пускают на общую  
тщательно отгоняют спирт, кот

ВОП

1. Какие вещества называются анестезинами?
2. Что такое кокаин и каковы его свойства?
3. Что такое эукаин и в чем он отличается от кокаина?
4. Какое строение современных анестезинов?
5. Что такое анестезин и каковы его свойства?
6. Какими путями может быть получен кокаин?
7. Опишите производство кокаина.
8. Как выделяется и очищается кокаин?
9. Что такое новокаин и каковы его свойства?
10. Чем отличается строение новокаина от кокаина?
11. Что такое окись этилена?
12. Как получается диэтиламин?
13. Каковы условия проведения реакции алкоголизации?
14. Как производится очистка новокаина?



Из полученного раствора щелочью выделяют техническое основание новокаина, которое отфуговывают и промывают водой.

Промытое основание новокаина растворяют при нагревании в соляной кислоте с добавлением активированного угля, раствор перекачивают через друк-фильтр и закристаллизовывают.

Полученный хлоргидрат новокаина отфуговывают и промывают раствором поваренной соли (для уменьшения растворимости хлоргидрата в воде), после чего хлоргидрат новокаина перекристаллизовывают, отфуговывают и промывают спиртом, затем сушат при 40—50° и подвергают контрольному анализу.

Солянокислые маточники и вода после промывок хлоргидратов обрабатывают раствором щелочи, выпавшее основание новокаина отфильтровывают и пускают на общую очистку. Из спиртовых фильтратов предварительно отгоняют спирт, который затем укрепляют на колонне.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Какие вещества называются местноанестезирующими и каков механизм их действия.
2. Что такое кокаин и каково его строение.
3. Что такое эукаин и в чем сходство его строения с кокаином.
4. Каково строение современных заменителей кокаина.
5. Что такое анестезин и каковы его свойства.
6. Какими путями может быть получен анестезин.
7. Опишите производство анестезина.
8. Как выделяется и очищается анестезин.
9. Что такое новокаин и каковы его свойства.
10. Чем отличается строение новокаина от анестезина.
11. Что такое окись этилена, каковы ее свойства, как она получается и хранится.
12. Как получается диэтиламиноэтанол.
13. Каковы условия проведения процесса алкоголиза в производстве новокаина.
14. Как производится очистка новокаина.



### ГЛАВА III

## АНАЛГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

§ 1. Действие аналгетиков. Аналгетические, или болеутоляющие, средства по характеру своего действия занимают среднее место между общими наркотическими и местными анестетическими.

Они устраняют чувство боли, действуя не по месту ее возникновения, но на центр ощущения, не вызывая, однако, в лечебных дозах наркотического состояния.

К этой группе лекарственных препаратов относится морфин и некоторые сопутствующие ему алкалоиды опия, из которых полусинтезом получают еще ряд сходных по действию лекарственных препаратов.

В начале своего действия на организм морфин лишь притупляет чувствительность к болевым раздражениям, парализуя воспринимающие их центры головного мозга, но не нарушая сознания и даже обостряя деятельность высших органов чувств. При больших дозах сознание постепенно притупляется, наступает сон, при еще больших — наркоз, а при чрезмерных — смерть от паралича дыхания.

Эфиры морфина — кодеин и дионин, лишенные общенаркотических свойств, но действующие преимущественно на центры дыхания и центры, от которых зависит рефлекс кашля, являются хорошими средствами от кашля.

§ 2. Морфин и другие алкалоиды опия. Морфин и сопутствующие ему алкалоиды составляют так называемую группу опийных алкалоидов, содержащихся в млечном соке снотворного мака.

При надрезе незрелых головок мака вытекающий млечный сок застывает на воздухе, превращаясь в бурую смолистую массу, называемую опиум<sup>1</sup>.

Опий содержит свыше 20 различных алкалоидов; среднее содержание главнейших шести алкалоидов приведено в табл. 3.

Все опийные алкалоиды представляют собой твердые кристаллические тела и имеют в очищенном виде белый цвет.

По их строению перечисленные природные алкалоиды опия можно разделить на две группы:

1) группа морфина, к которой принадлежат морфин, кодеин и тебаин;

<sup>1</sup> Снотворный мак культивируется в Советском Союзе в некоторых среднеазиатских республиках, причем весь получаемый опий поступает на приготовление лекарственных препаратов.

В колониях капиталистических стран основная масса добываемого опия используется для курения, разрушающе действующего на здоровье.

2) группа папаверина, к к  
и нарцеин.

Наименование ал

Морфин . . .  
Наркотин . . .  
Папаверин . . .  
Кодеин . . .  
Нарцеин . . .  
Тебаин . . .

§ 3. Строение и свойства а  
алкалоиды первой группы, или груп  
циклического углеводорода фе  
ром антрацена и имеющего с н



В алкалоидах группы мор  
чительной степени гидрирова  
ский характер, т. е. содержа  
бензол.

Кроме того, в алкалоид  
усложнен наличием четверто  
лированным атомом азота. Э

<sup>1</sup> Первая из приведенных  
при описании алкалоидов груп  
обширному изображению ст  
дах и стероидных гормонов. Поз  
обонии способами изображения

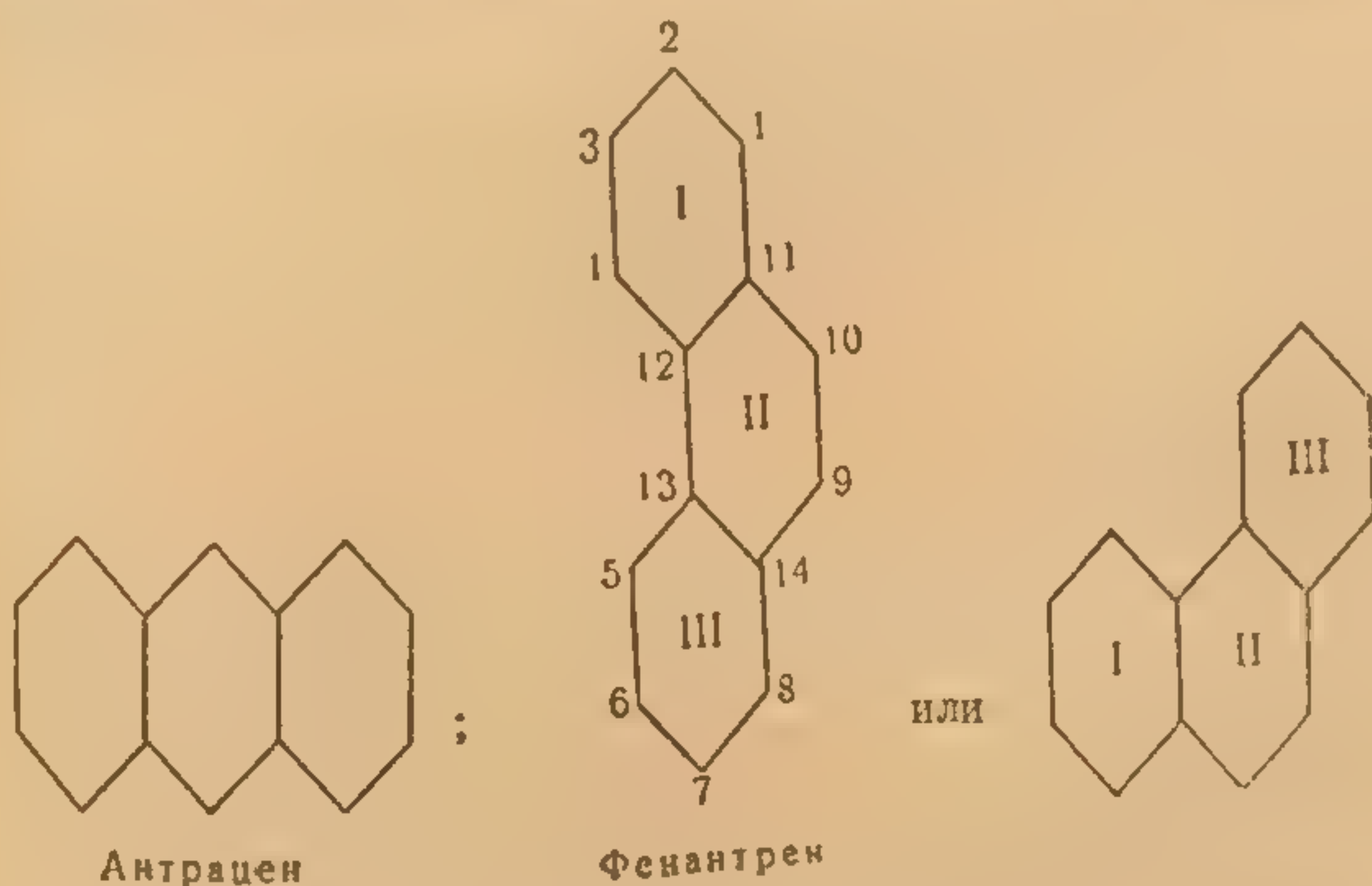


2) группа папаверина, к которой принадлежат папаверин, наркотин и нарцеин.

Таблица 3

Наименование алкалоидов	Среднее весовое содержание в опиум (в %)
Морфин . . . . .	10
Наркотин . . . . .	6
Папаверин . . . . .	1
Кодеин . . . . .	0,8
Нарцеин . . . . .	0,2
Тебаин . . . . .	0,1

§ 3. Строение и свойства алкалоидов группы морфина. Опиумные алкалоиды первой группы, или группы морфина, имеют своей основой ядро трициклического углеводорода фенантрена<sup>1</sup>, являющегося структурным изомером антрацена и имеющего с ним одинаковый состав  $C_{14}H_{10}$ ,



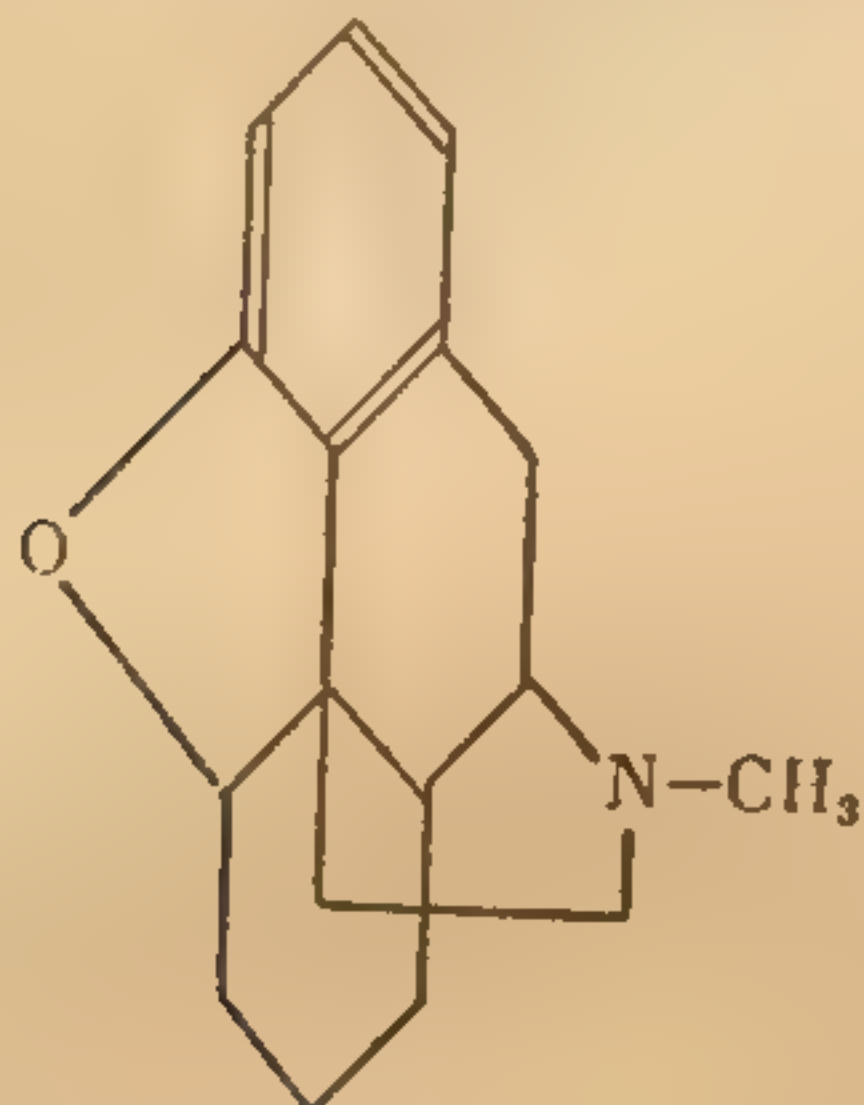
В алкалоидах группы морфина кольца фенантренового скелета в значительной степени гидрированы, только I цикл имеет полностью ароматический характер, т. е. содержит три чередующиеся двойные связи, как бензол.

Кроме того, в алкалоидах группы морфина фенантреновый скелет усложнен наличием четвертого шестичленного пиперидинового цикла с метилированным атомом азота. Этот цикл сконденсирован со вторым циклом

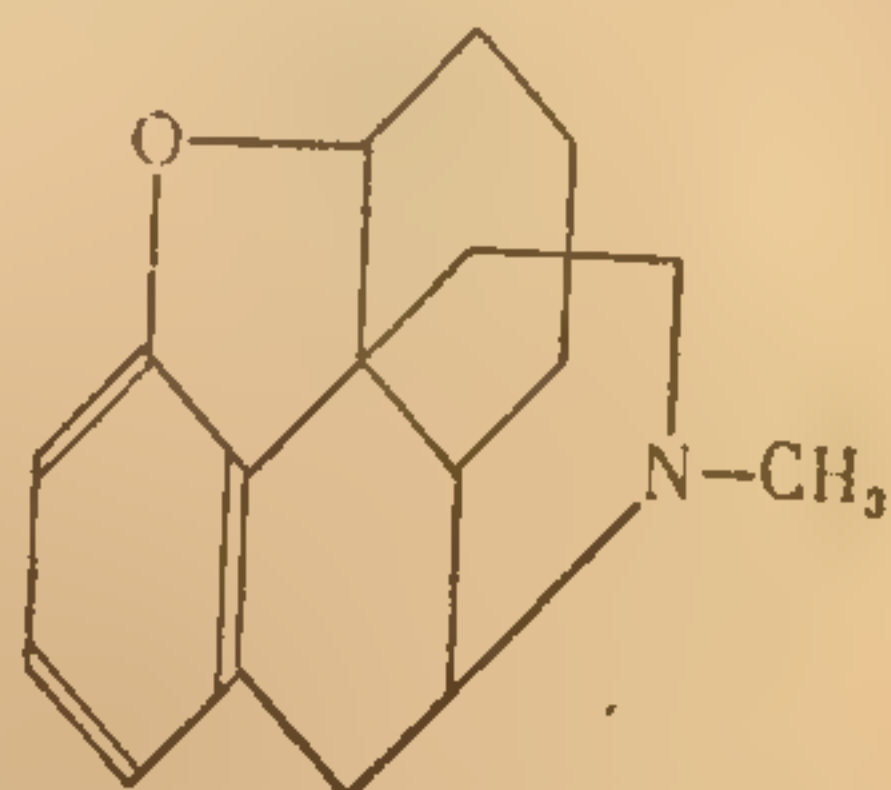
<sup>1</sup> Первая из приведенных формул строения фенантрена обычно употребляется при описании алкалоидов группы морфина. Однако вторая формула соответствует общепринятому изображению строения фенантренового скелета в сердечных гликозидах и стероидных гормонах. Поэтому в дальнейшем изложении мы будем пользоваться обоими способами изображения строения фенантрена.



фенантренового ядра таким образом, что 13-й, 14-й и 9-й углеродные атомы являются у них общими, причем остальная часть этого цикла лежит в плоскости, находящейся под углом к плоскости фенантренового скелета, и поэтому изображается в виде «мостика», наложенного на основную формулу:

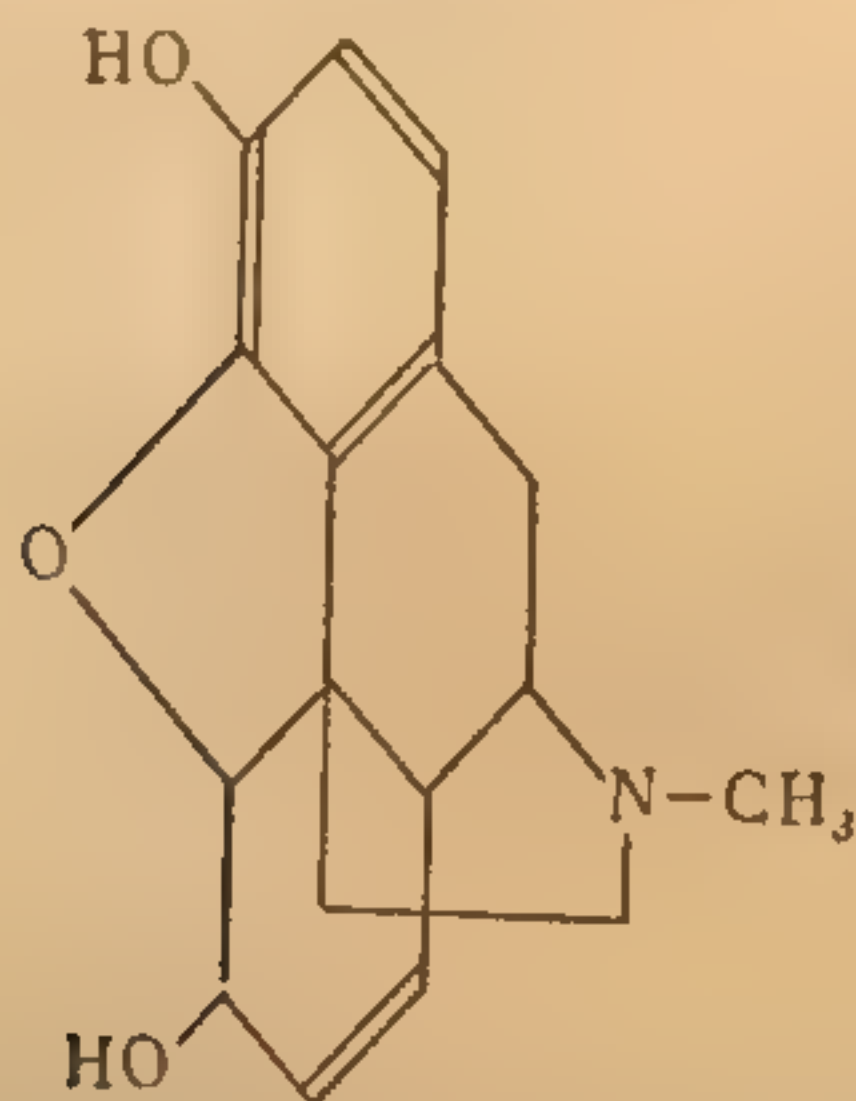


или

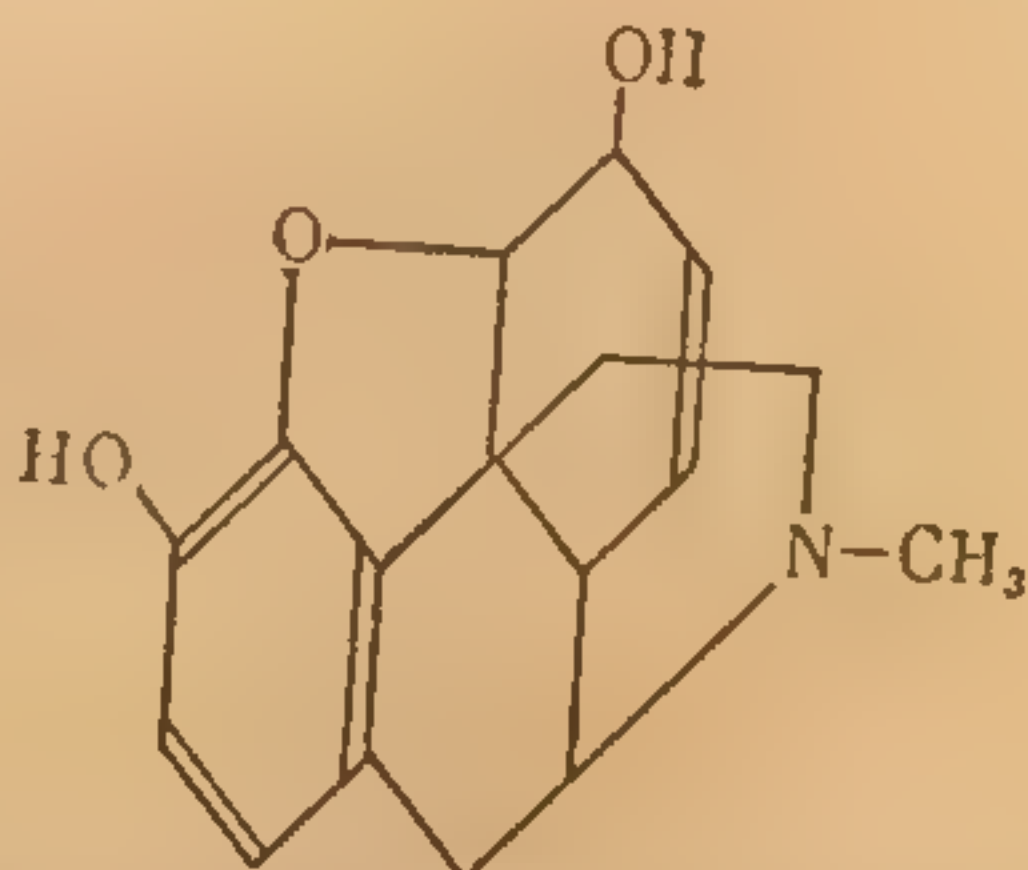


Кроме того, I и III кольца соединены между собой атомом кислорода, образующим пятичленный фурановый цикл.

Морфин, имеющий состав  $C_{16}H_{14}(OH)_2(NCH_3)O$ , содержит одну двойную связь в III кольце и по одному гидроксилу в I и III кольцах. Его строение выражается формулой:



или



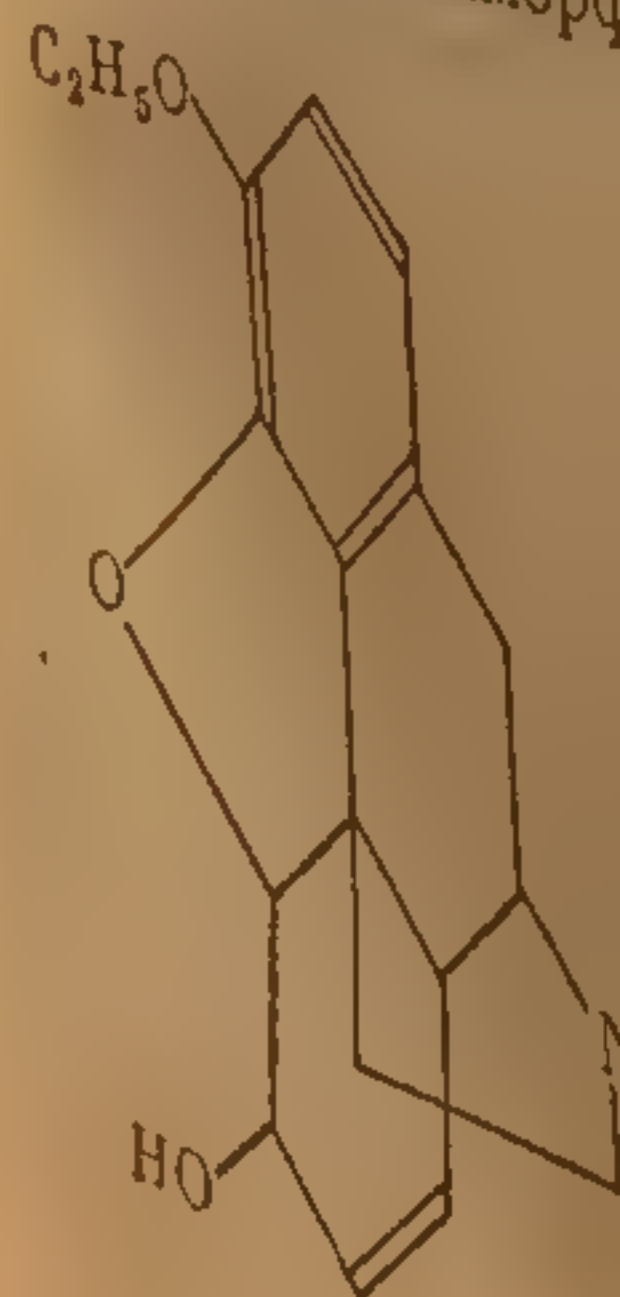
Морфин кристаллизуется с одной молекулой воды. Он представляет собой мелкие кристаллы белого цвета (технический морфин окрашен более или менее интенсивно в коричневый цвет), в безводном состоянии плавится с разложением при  $230^\circ$ , почти нерастворим в воде и органических растворителях, хорошо растворим в спирте.

Морфин содержит третичную аминогруппу и, как и все алкалоиды, образует с кислотами легко растворимые в воде соли. Так как морфин содержит два гидроксильных, из которых один фенольный, то со щелочами он образует растворимый в воде морфинат, а с хлорным железом дает характерное для фенольного гидроксильного фиолетовое окрашивание.

В щелочном растворе морфин легко осмоляется вследствие окисления кислородом воздуха.

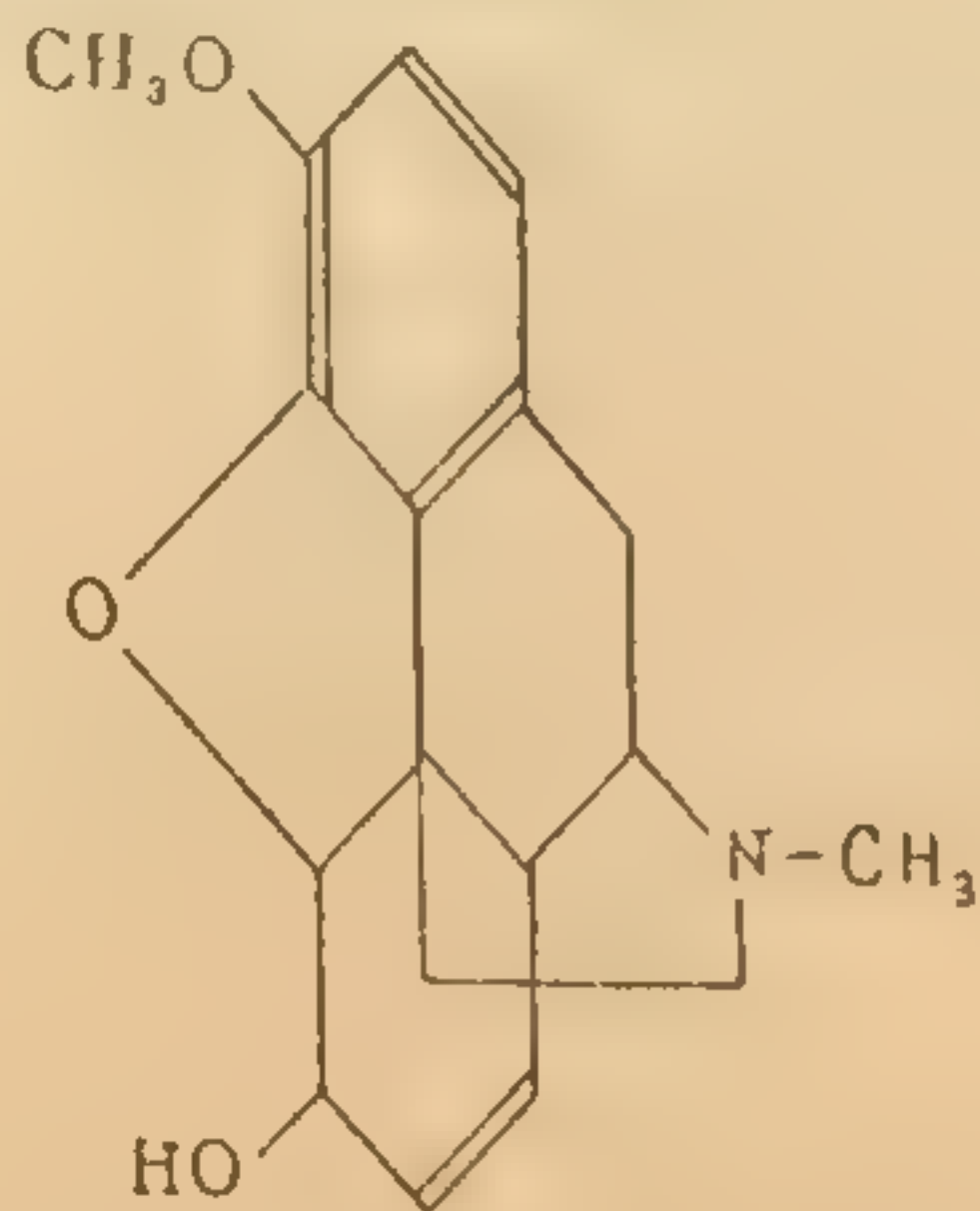
Кодеин, имеющий состав  $C_{18}H_{21}NO_5$ , является эфиром морфина и

Синтетический кодеин  
Аналогичен кодеину  
Эфир—этилморфин  
его называется дионин  
Строение этилморфина

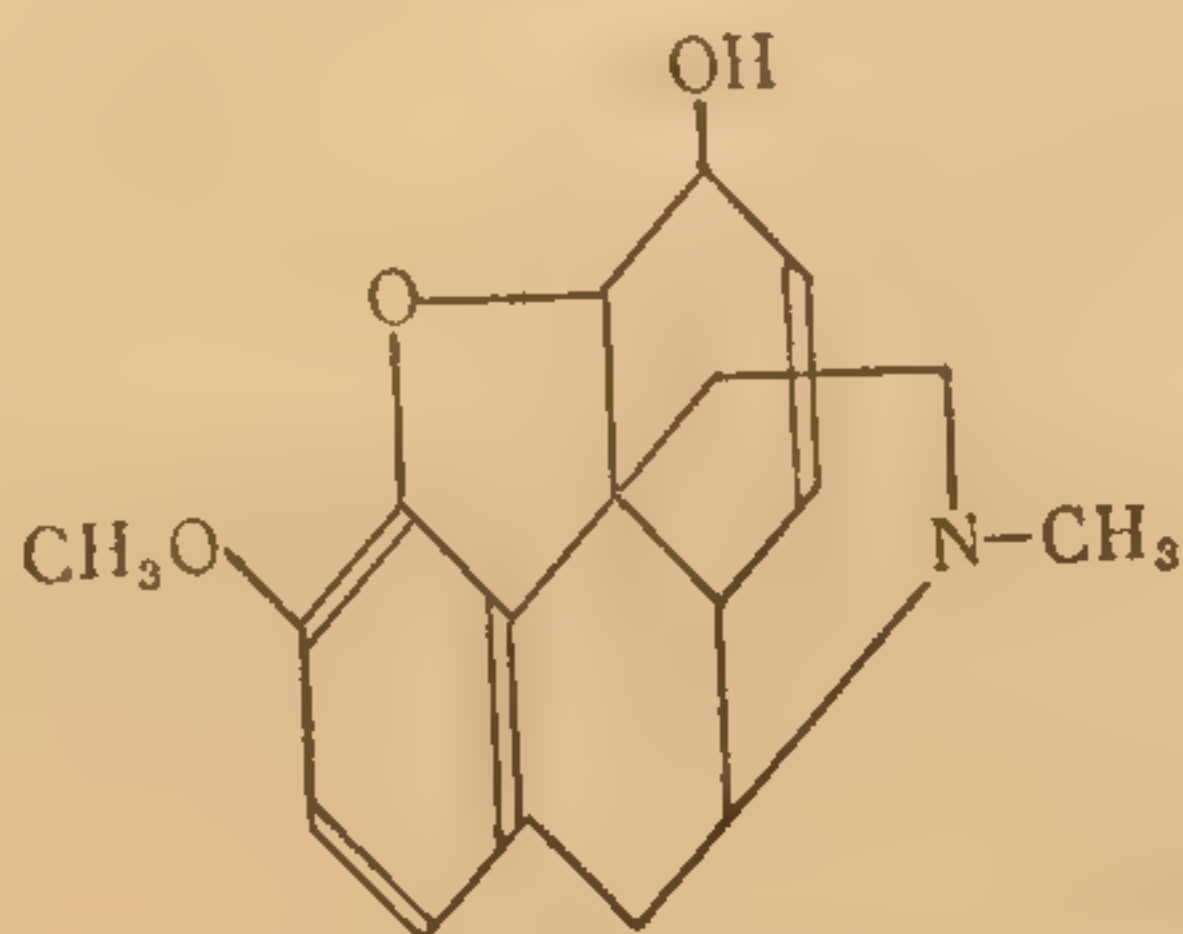




Кодеин, имеющий состав  $C_{16}H_{11}(OH)(OCH_3)(NCH_3)O$ , является метиловым эфиром морфина и имеет строение:

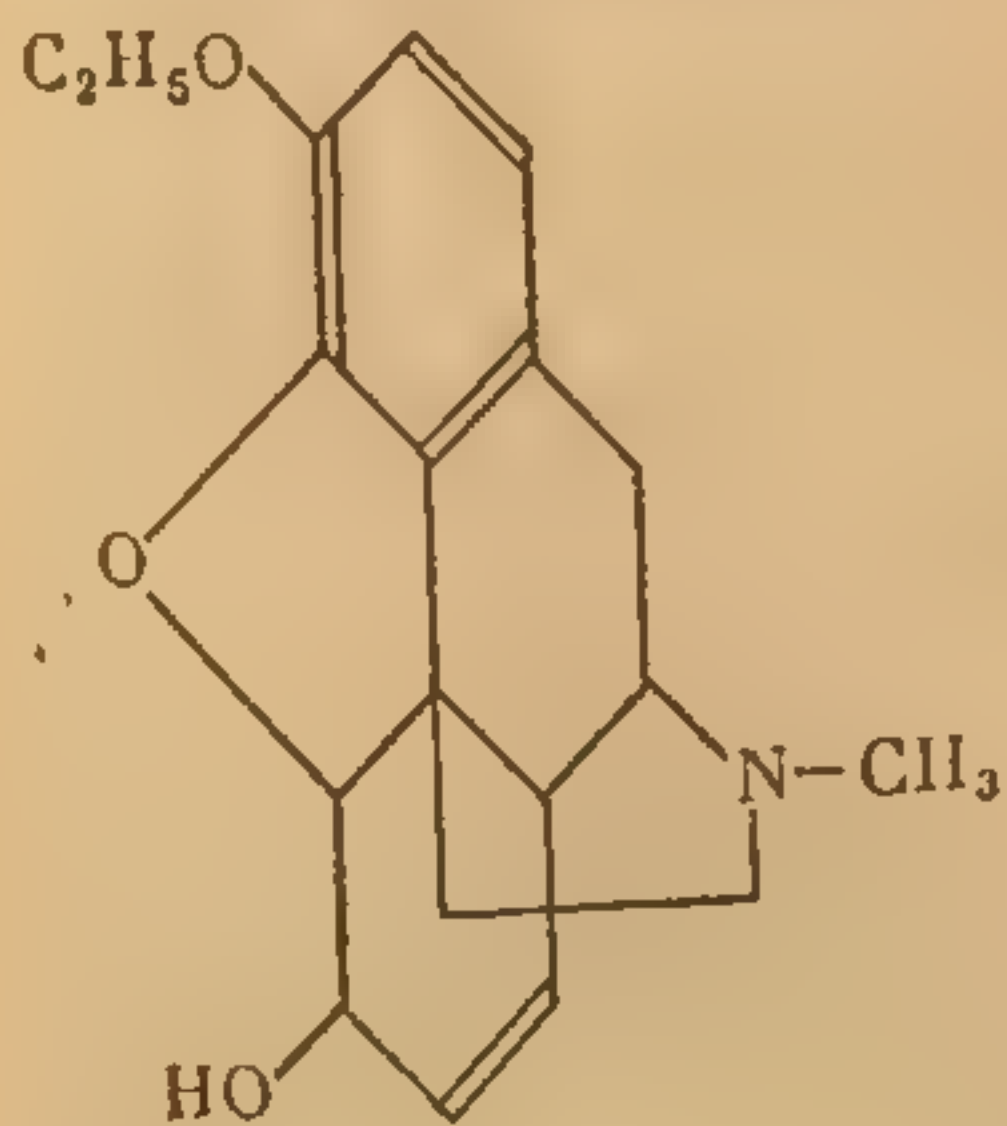


или

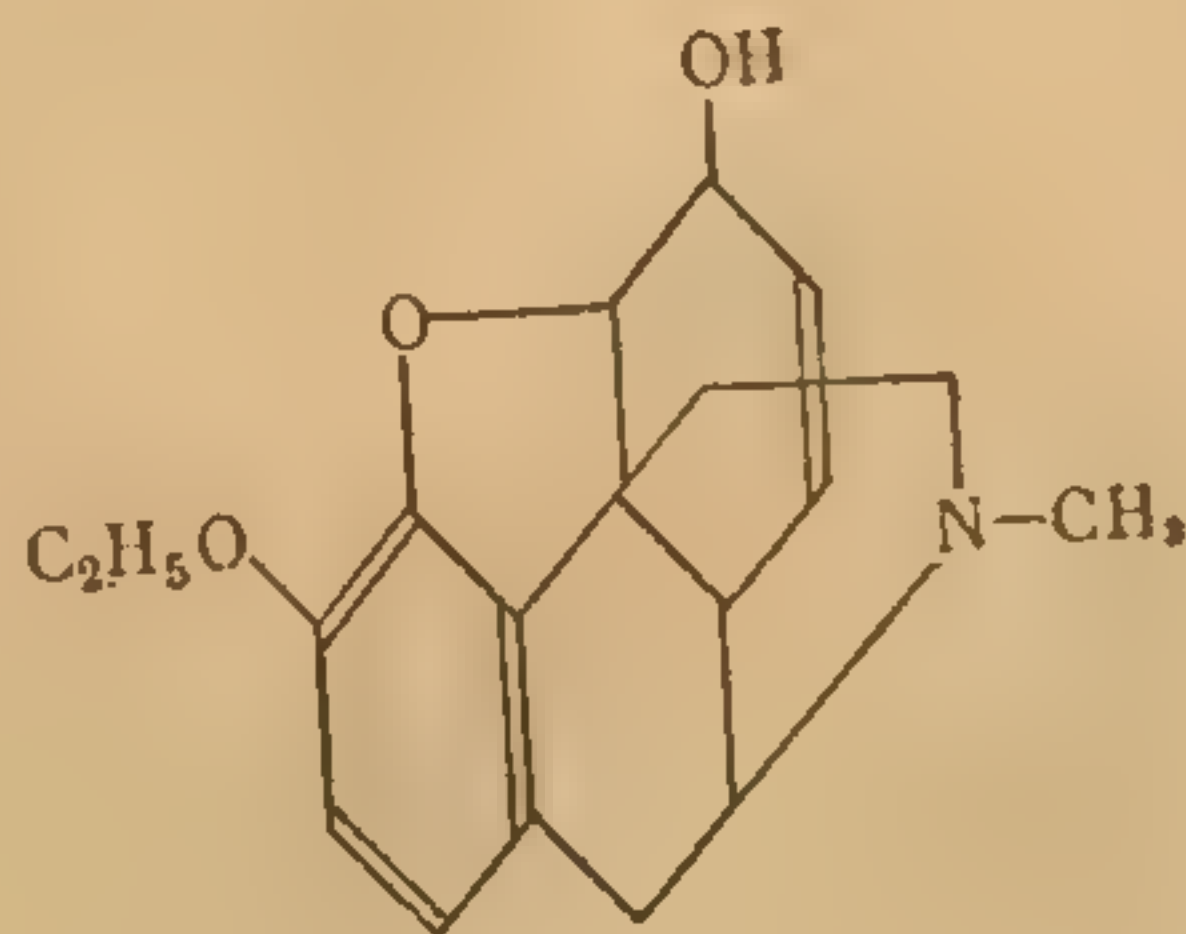


Синтетический кодеин получается метилированием морфина (см. § 6). Аналогичен кодеину и получаемый синтетически из морфина его этиловый эфир—этилморфин  $C_{16}H_{14}(OH)(OC_2H_5)(NCH_3)O$ . Солянокислая соль его называется дионином.

Строение этилморфина:



или

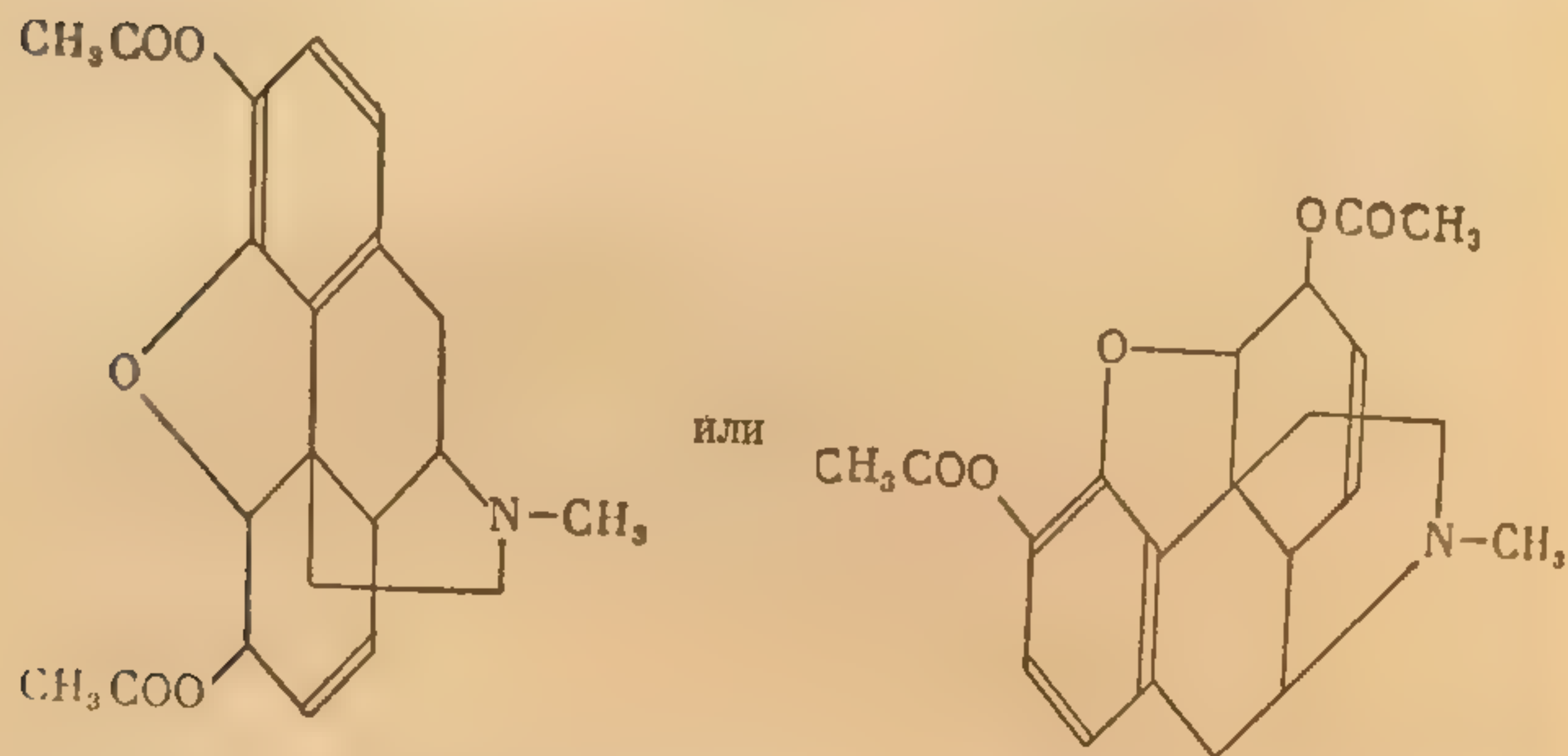




Кодеин и этилморфин, как не содержащие свободного фенольного гидроксила, в щелочах нерастворимы и дают растворимые соли лишь с кислотами.

Оба гидроксила молекулы морфина могут быть ацетилированы действием уксусного ангидрида с образованием диацетилморфина  $C_{18}H_{14}(OCOCH_3)_2(NCH_3)O$ . Солянокислая соль его называется героином.

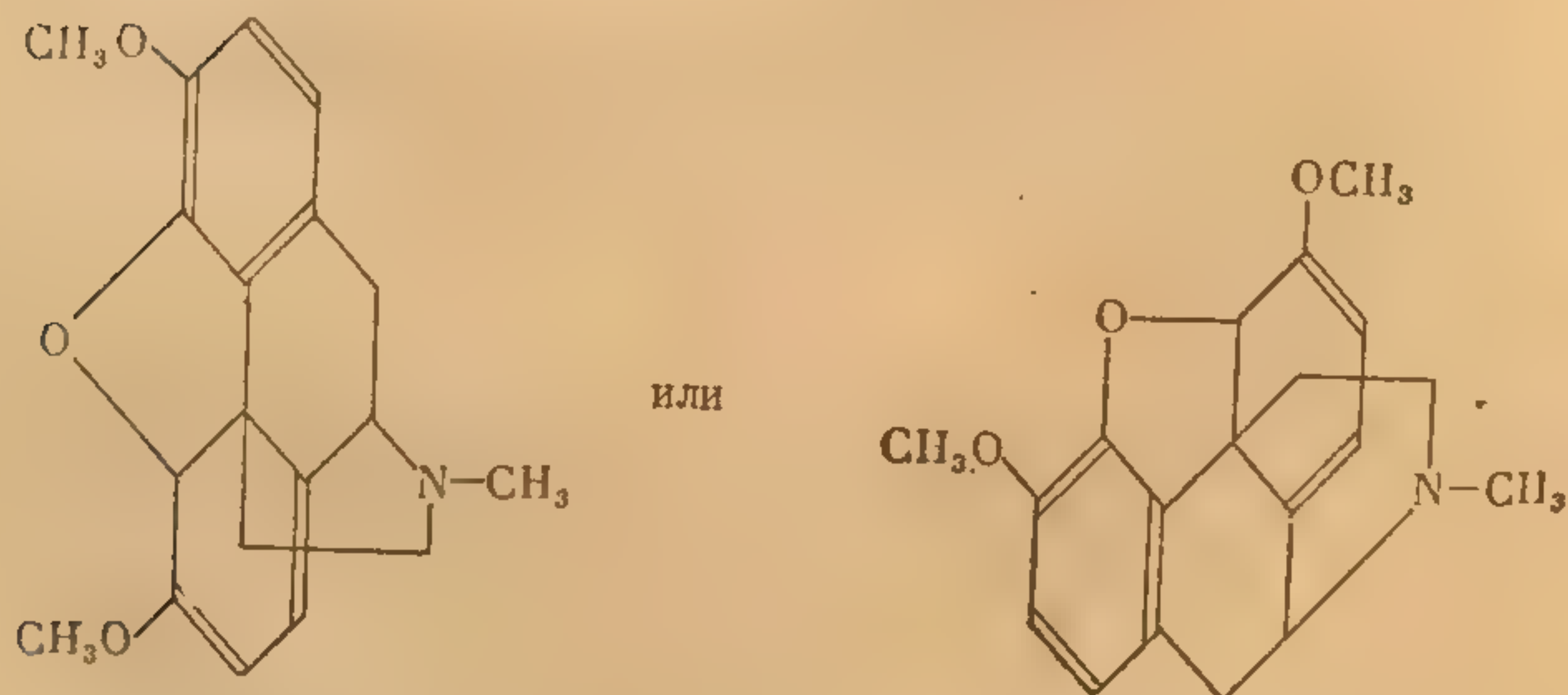
Строение диацетилморфина:



Третий природный алкалоид группы морфина—тебаин—представляет собой диметоксильное производное и вследствие наличия второй двойной связи в III кольце содержит на два атома водорода меньше, чем морфин.

Его состав:  $C_{16}H_{12}(OCH_3)_2(NCH_3)O$ .

Строение тебаина:

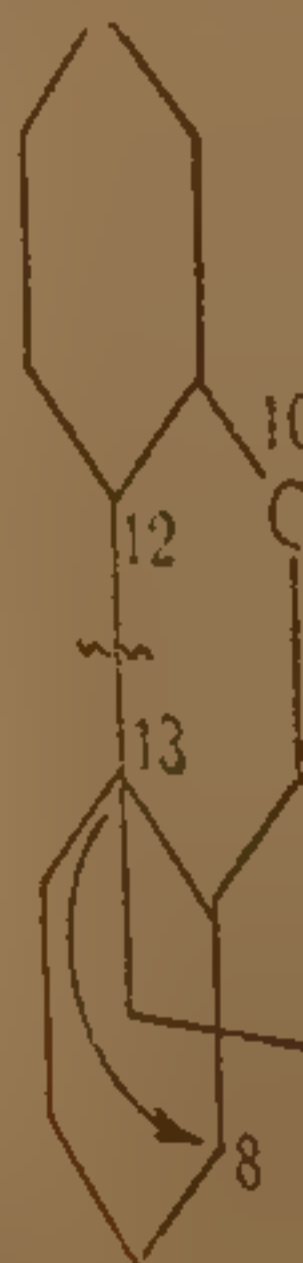


Тебаин весьма токсичен, вызывает судороги, поэтому в медицинской практике не применяется.

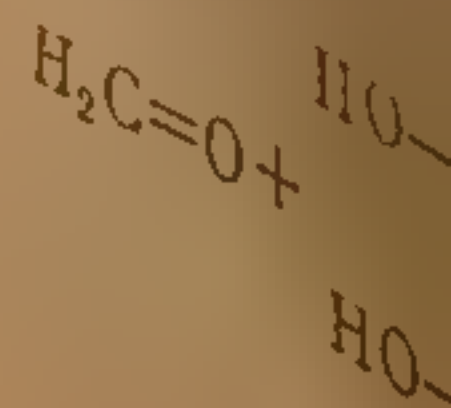
Получение из него лекарственного препарата, называемого текодином, или эукодалом, является сложным.

§ 4. Строение и свойства  
второй группы,  
орган. азидохинолина:

Образование такой с  
морфинного скелета между  
ним образованием изох  
«мостика» от 13-го углер

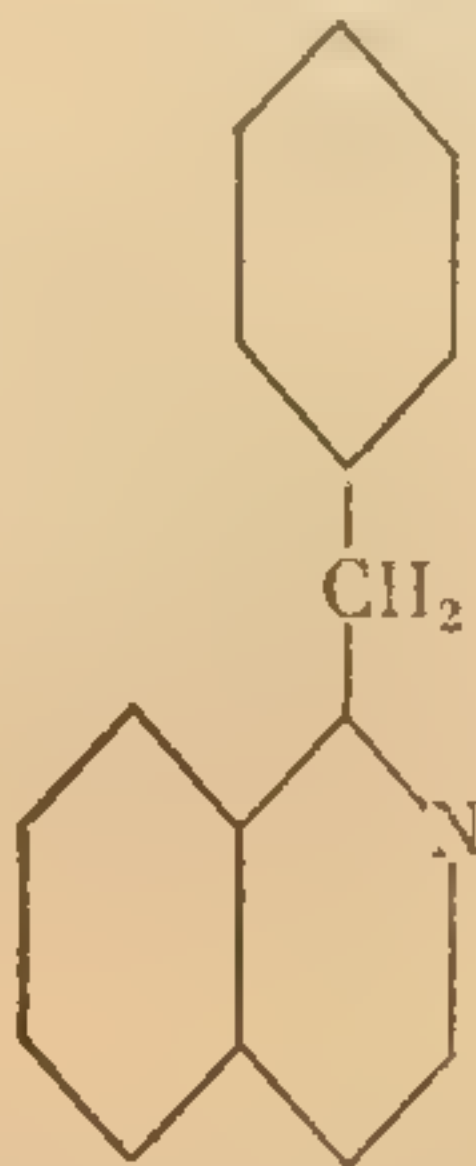


Каждый из алкалоидов  
имеет разную структуру  
чем карбонильное, так и  
группы. Азид не имеет зам  
У наркотики гетероци  
метилирован. Азид метил  
заместителя метоксильну  
сильные группы замещен  
которой можно себе пре  
дегида с двумя гидрок

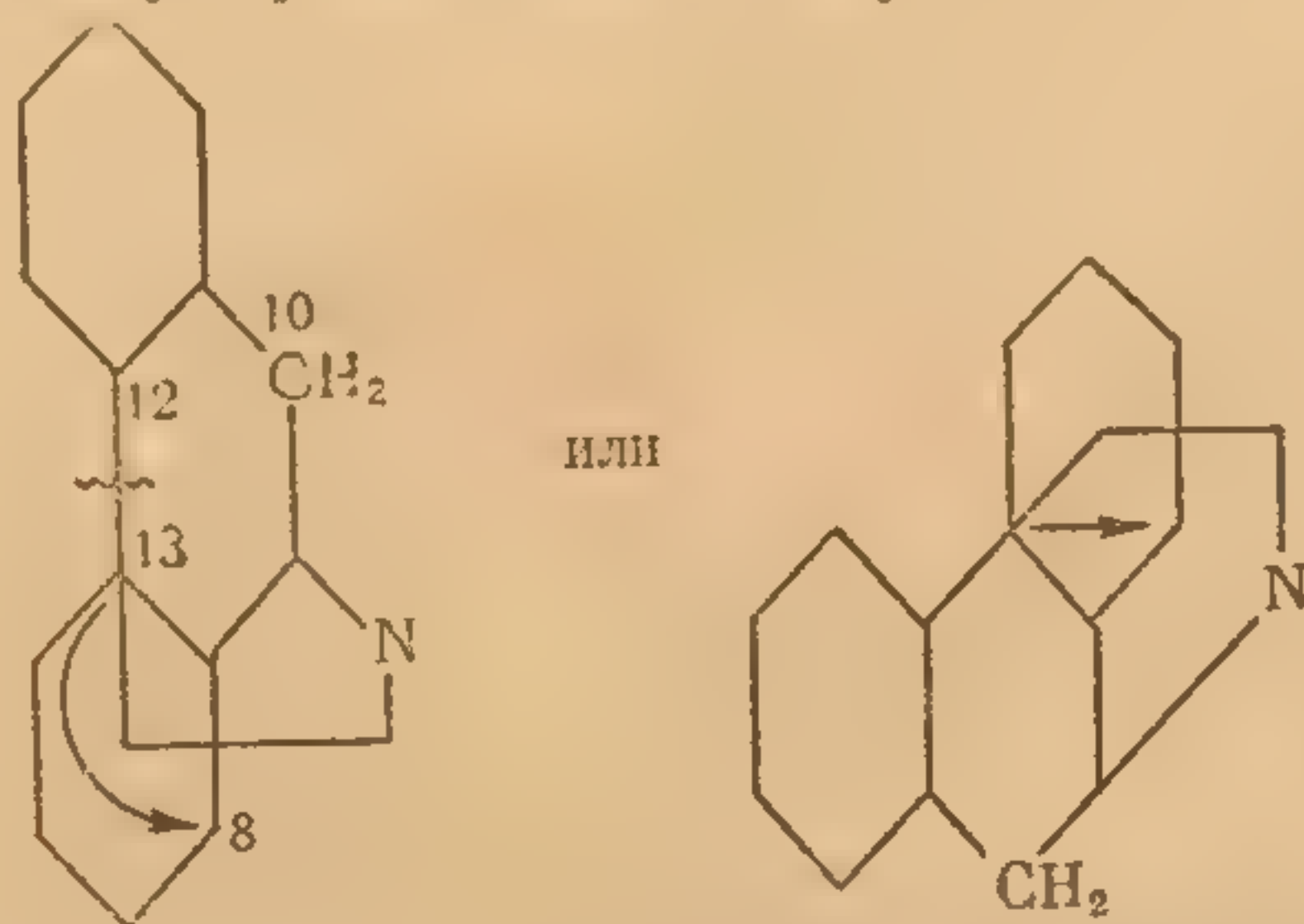




§ 4. Строение и свойства алкалоидов группы папаверина. Опи́йные алкалоиды второй группы, или группы папаверина, являются производными бензилизохинолина:

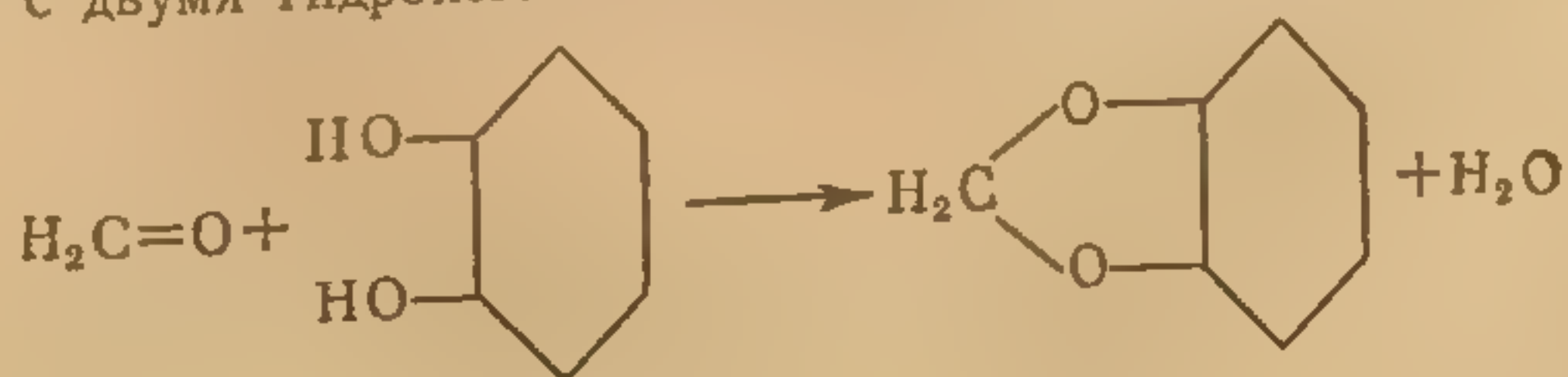


Образование такой структуры можно объяснить разрывом II кольца морфийного скелета между 12-м и 13-м углеродными атомами с одновременным образованием изохинолинового цикла за счет передвижки конца «мостика» от 13-го углеродного атома к 8-му:



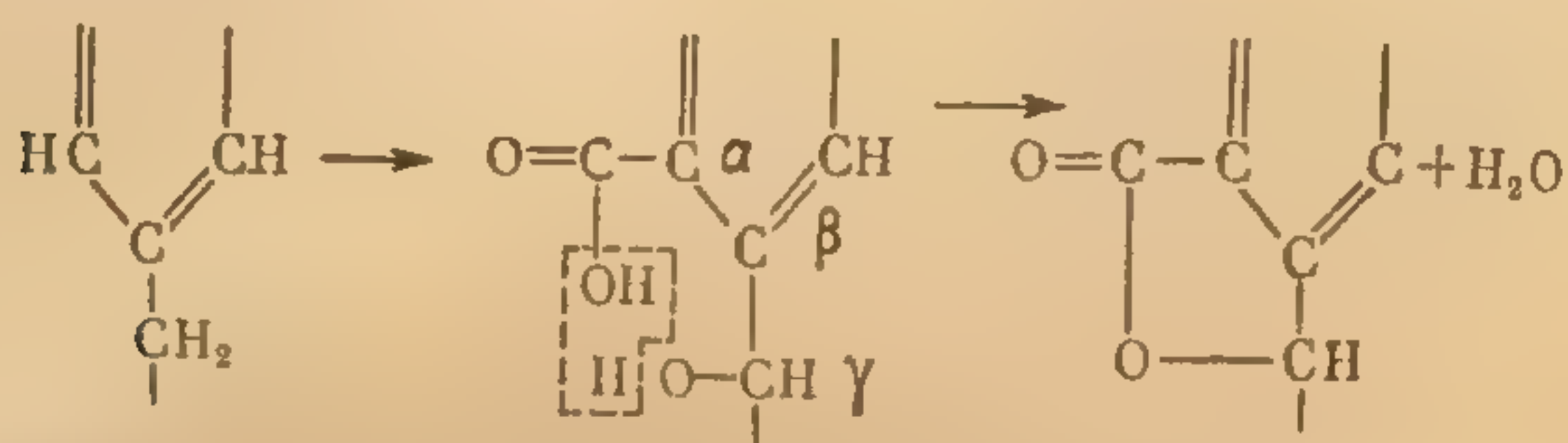
Каждый из алкалоидов этой группы (папаверин, наркотин и нарцеин) имеет различную структуру. В папаверине все циклы ароматизированы, причем как бензольное, так и изохинолиновое ядра содержат по две метоксильные группы. Азот не имеет заместителей вследствие отсутствия свободной связи.

У наркотина гетероцикл изохинолина гидрирован, причем атом азота метилирован. Ароматический цикл изохинолина содержит в качестве нового заместителя метоксильную группу, а две имевшихся в папаверине метоксильные группы заменены циклической метиленоксигруппой, образование которой можно себе представить как результат взаимодействия формальдегида с двумя гидроксилами в орто-положении:

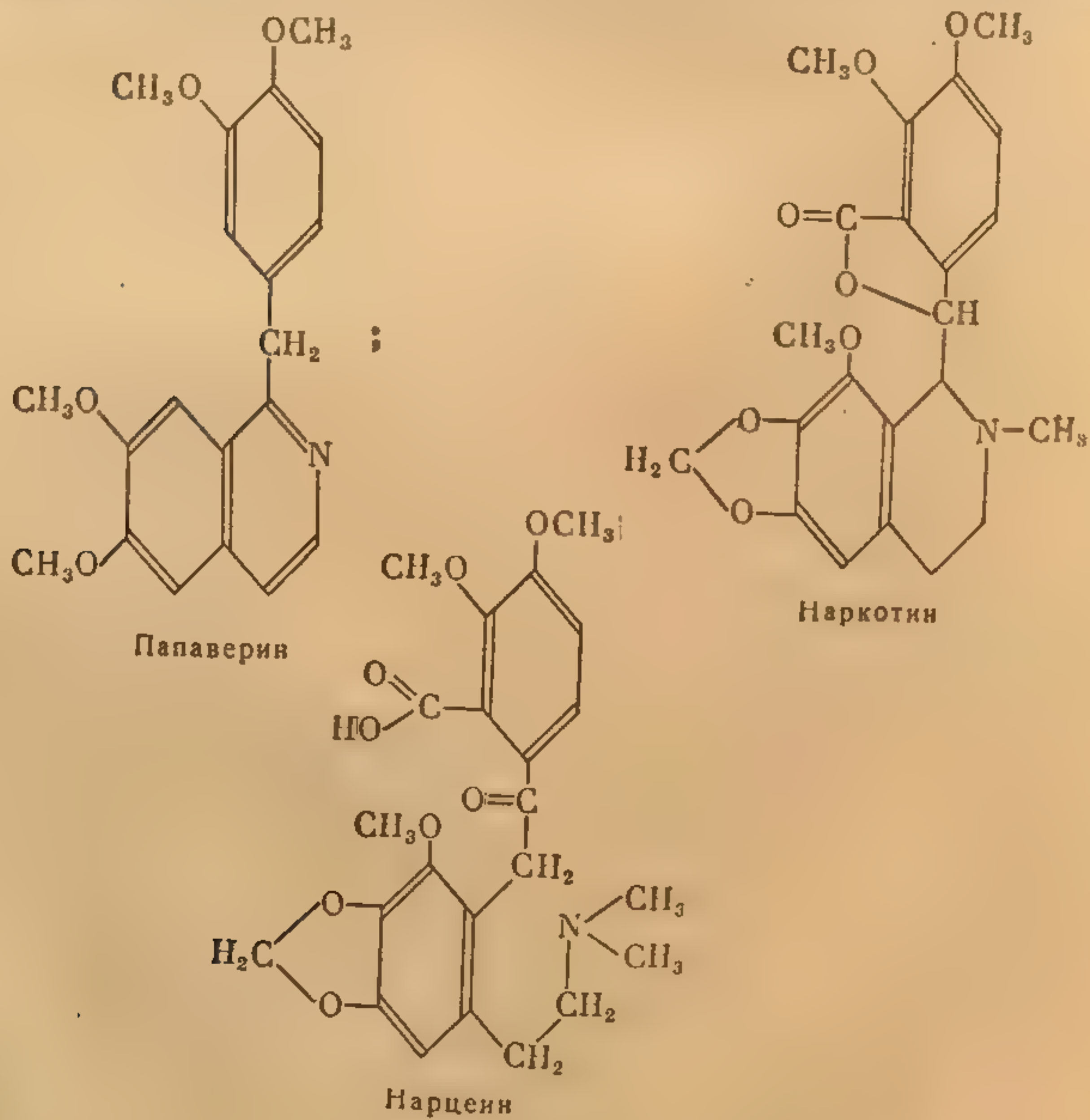




Кроме того, молекула наркотина характеризуется наличием лактонного, т. е. сложноэфирного, кольца, образовавшегося в результате превращения метиленовой группы папаверина во вторичную спиртовую и появления в бензольном ядре кислотной группы, по отношению к которой спиртовой гидроксил находится в  $\gamma$ -положении. Механизм образования лактона при превращении бензильной группировки в  $\gamma$ -оксикислотную можно пояснить следующей схемой:



Нарцеин отличается наличием диметилэтиламинной цепочки, образовавшейся вследствие разрыва гетероцикла изохинолина. Лактонная группировка у него отсутствует, так как вторичная спиртовая группа окислена в кетогруппу.



§ 5. Препараты, по-  
содержащиеся в млечном  
различными клетками,  
освобождают по возмоз-  
(смола, белки, углеводы,  
долов. Разделение этих  
их оснований и солей  
в дихлорэтане).

Главные продукты  
и наркотин; первые три  
лекарственных препара-

Ввиду малого содержа-  
полусинтезом из морфи-

герон и ряд других п-

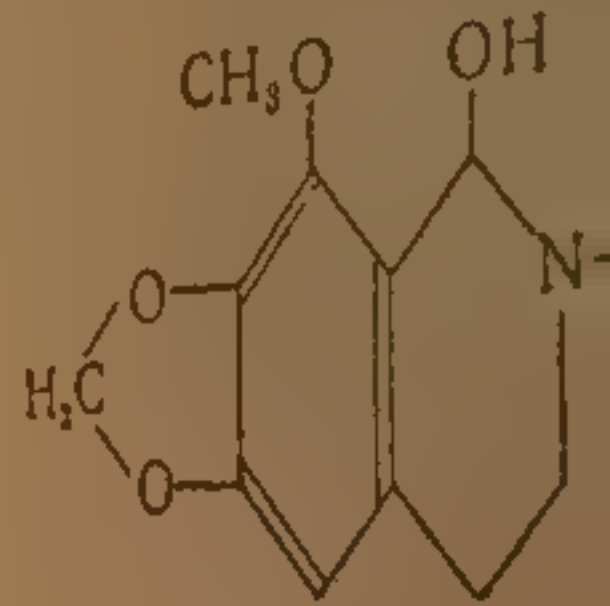
Путем метилирован-

ние и разложением по-

слении наркотина азот-

Солянокислая соль

эффективным кровооста-



Котарини

В Государственную

включены следующие

Морфин хлорид

$\cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  — белый кри-

с нейтральной реакцией

рошках и для инъекци-

Кодеин - осн

ка желтоватые кристал-

Применяется от кашля.

Кодеин фос-

$\cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  — розов-

реакцией. Применяется

Дионин (ГФ VIII)

растворимые в воде с

и в глазной практике

Геронин (ГФ VIII)

порошок, легко раство-

морфина.

Папаверин

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl}$  — белый

воде. Применяется ка-

Оmnopон, и л

розовато-коричневый п-



$$\text{N}-\text{CH}_3$$

Солянокислая соль котарнина, называемая стиптицином, является эффективным кровоостанавливающим средством:



Омнопон, или пантопон (ГФVIII, 424), — коричневыи или розовато-коричневый порошок, хорошо растворимый в воде с кислой реакцией.



Представляет собой сумму всех алкалоидов опия в виде их солянокислых солей с содержанием 50% морфина. Действует болеутоляюще, подобно морфину, но менее ядовит<sup>1</sup>.

С т и п т и ц и и (ГФVIII, 581)  $C_{12}H_{14}O_3NCl \cdot H_2O$ —светложелтый кристаллический порошок, легко растворимый в воде с кислой реакцией.

§ 6. Получение синтетического кодеина. Количество природного кодеина, получаемого непосредственно из опия, не покрывает потребности в этом препарате, и значительно больше его получают полусинтезом из морфина.

Кодеин представляет собой метиловый эфир морфина, поэтому полусинтез заключается в метилировании последнего. Эта задача усложняется наличием в молекуле морфина третичной аминогруппы, которая с обычными метилирующими средствами склонна образовывать четвертичные аммониевые соединения, снижающие выход основного продукта.

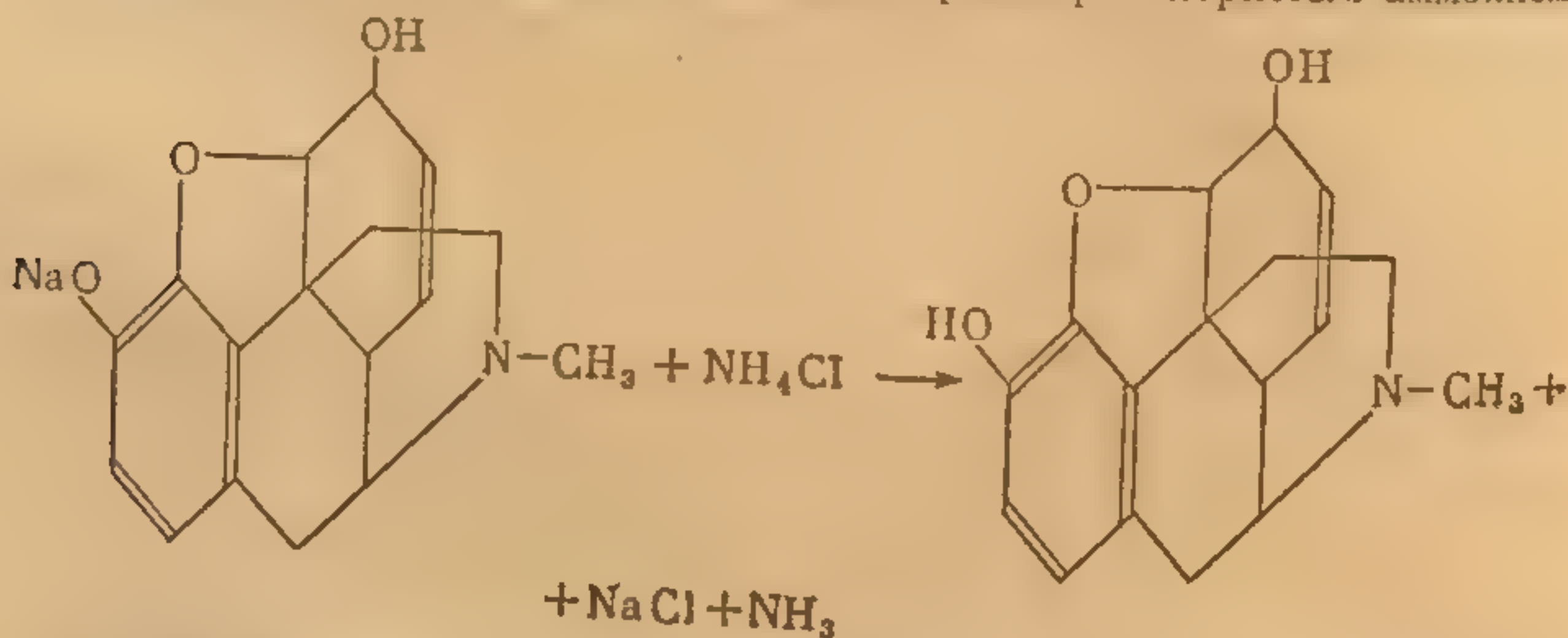
Это нежелательное явление можно вполне избежать, применяя метод В. М. Родионова и Д. А. Шапошникова, в котором в качестве метилирующего средства служит гидрат окиси триметилфениламмония (см. часть I, Алкилирование, § 15):



Работу ведут следующим образом. К спиртовому раствору гидрата окиси триметилфениламмония, отфильтрованному от соли бензолсульфокислоты, прибавляют очищенное основание морфина и полученную смесь медленно нагревают до 110—115°, причем спирт полностью отгоняется. Затем реакционную массу подкисляют уксусной кислотой и отгоняют острым паром выделившийся диметиланилин, который как слабое основание не дает прочной соли с уксусной кислотой.

Остаток после отгона подщелачивают избытком едкой щелочи, причем основание кодеина выделяется в виде густого, быстро застывающего масла.

Кристаллы кодеина отфильтровывают и очищают перекристаллизацией его сернокислой соли. Фильтрат после отделения кодеина содержит небольшое количество не вступившего в реакцию морфина (в виде морфината). Он регенерируется обработкой щелочного раствора хлористым аммонием:



<sup>1</sup> При систематическом применении морфина и его производных (особенно героина и пантопона) развивается болезненное привыкание к этим препаратам—так называемый морфинизм. В СССР, благодаря исключительно медицинскому использованию препаратов морфина, он полностью ликвидирован. В капиталистических странах, где процветает торговля наркотиками в целях наживы, морфинизм, а также кокаинизм—широко распространенное бедствие.

В результате обмена натрий и аммоний

1. Каков характер?
  2. К какому классу?
  3. Каковы их общие химические свойства?
  4. Что такое алкалоиды?
  5. Каково фармакологическое действие?
  6. На какие группы делятся?
  7. Какова формула кодеина?
  8. Каковы природные источники?
  9. Каково строение кодеина?
  10. Каковы официальные названия?
  11. На чем основан метод получения?
  12. В чем заключается механизм действия?
- Д. А. Шапошниковым.



В результате обменной реакции получается основание морфина, хлористый натрий и аммиак, причем морфин выпадает в осадок.

#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Каков характер действия болеутоляющих средств.
2. К какому классу органических соединений относятся болеутоляющие вещества и каковы их общие химические свойства.
3. Что такое алкалоиды опия и каково содержание главнейших из них в растительном сырье.
4. Каково фармакологическое действие алкалоидов опия.
5. На какие группы делятся алкалоиды опия.
6. Каков скелет алкалоидов группы морфина.
7. Какова формула строения морфина и каковы его химические свойства.
8. Каковы природные и синтетические производные морфина.
9. Каково строение алкалоидов папавериновой группы.
10. Каковы официальные лекарственные препараты опийных алкалоидов.
11. На чем основан метод выделения и разделения алкалоидов опия.
12. В чем заключается метод получения кодеина, предложенный В. М. Родионовым и Д. А. Шапошниковым.



#### ГЛАВА IV

### АНТИПИРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

§ 1. Действие антипиретиков. Антипиретическими, или жаропонижающими, средствами называются препараты, которые при приеме внутрь теплокровными животными и человеком вызывают понижение температуры тела.

В отличие от холоднокровных животных (пресмыкающихся, амфибий и рыб), температура тела которых зависит от температуры окружающей среды, человек и теплокровные животные обладают сложным аппаратом, связанным с мозгом, регулирующим тепловой баланс тела. Это регулирование достигается изменением как теплоотдачи, так и теплообразования путем воздействия на протекание ряда физиологических процессов в организме.

Нарушение нормального теплового регулирования, могущее привести к опасным для организма повышениям температуры, вызывается инфекционными заболеваниями, при которых продукты, выделяемые микробами, токсически действуют на терморегулирующий центр. В этом случае прием антипиретических средств, не влияя на причину заболевания, оказывает своеобразное воздействие на нервный центр, вызывая понижение температуры, главным образом вследствие увеличения теплоотдачи благодаря расширению поверхностных сосудов.

Таким образом, жаропонижающие препараты являются типичными симптоматическими средствами (см. Введение, § 2), не действующими на причину заболевания, но лишь устраняющими его симптомы.

Интересно отметить, что, по исследованиям акад. Н. П. Кравкова, прием жаропонижающих на температуру здорового организма заметного влияния не оказывает.

Весьма важным свойством антипиретиков является их угнетающее действие также и на центры, воспринимающие болевые ощущения. Это объясняется тем, что терморегулирующий центр расположен вблизи от чувствующего. Благодаря этому жаропонижающие средства действуют и анальгетически, т. е. болеутоляюще. В настоящее время, когда применение сульфаниламидных препаратов и антибиотиков<sup>1</sup> дает возможность устранять причину инфекционного заболевания, а следовательно, и вызываемое им повышение температуры, это второе свойство антипиретиков становится превалирующим, и они применяются теперь главным образом в качестве анальгетиков.

Все важнейшие жаропонижающие средства представляют собой производные одного из следующих исходных соединений: анилина (антифебрин),

<sup>1</sup> О сульфаниламидных препаратах см. главу IX, об антибиотиках—главу VII, § 9.

ГФVIII, 57) — бесцветные в горячей воде, хорошо раст.

Антифебрин имеет ст.

своей значительной токсич.

В настоящее время ант.

значение как первое искус.

Получение тех. чистого

Антифебрин, § 6).

Очищается ацетанилид

активированного угля.

Из организма антифебр

е ее ядовитого пара-ам.

§ 3. Фенацетин и его по

анилид, пара-ацетфенети

ГФVIII, 437) — бесцветны

растворим в холодной

воде (1 : 76) и ст.

Фенацетин является п

сильная группа анальгет

обязан своему действию

пиретическое и анальгет

(см. Введение, § 2).

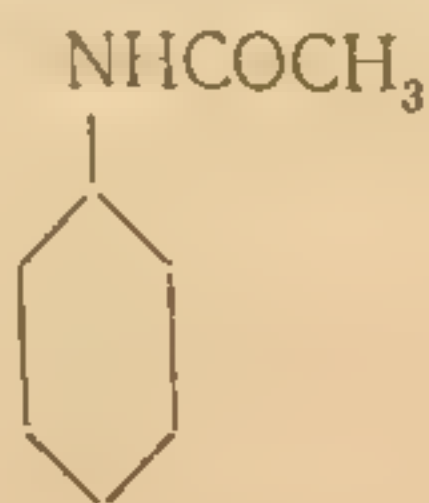
Основным сырьем д

хлорбензол, который дей



пара-аминофенола (фенацетин), фенилметилпиразолона (антипирин, пирамидон и анальгин), салициловой кислоты (аспирин).

## § 2. Антифебрин и его получение. Антифебрин, или ацетанилид,



(ГФVIII, 57)—бесцветные листочки. Трудно растворим в холодной, легко в горячей воде, хорошо растворим в спирте и эфире. Температура плавления 113—115°.

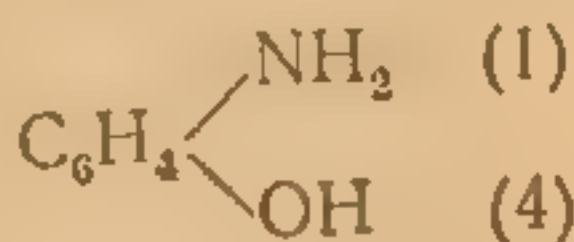
Антифебрин имеет ограниченное применение в медицине вследствие своей значительной токсичности, так как при омылении в организме дает анилин, разрушающе действующий на красные кровяные шарики.

В настоящее время антифебрин имеет главным образом историческое значение как первое искусственное жаропонижающее (1886).

Получение технического ацетанилида было уже рассмотрено (см. часть I, Ацилирование, § 6).

Очищается ацетанилид перекристаллизацией из воды с применением активированного угля.

Из организма антифебрин выводится с мочой главным образом в виде менее ядовитого пара-аминофенола



## § 3. Фенацетин и его получение. Фенацетин, или пара-этоксиацетанилид, пара-ацетфенетидин, пара-ацетаминофенетол,



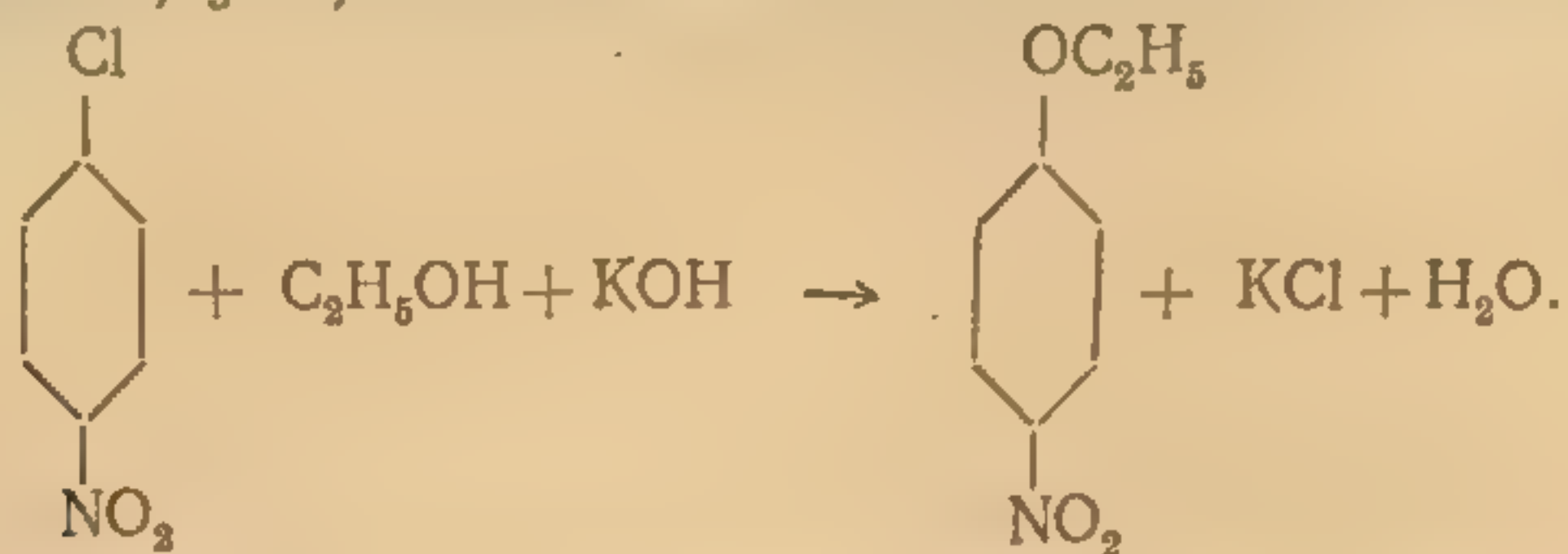
(ГФVIII, 437)—бесцветный и безвкусный кристаллический порошок. Мало растворим в холодной воде (1 : 1500), лучше растворяется в горячей воде (1 : 70) и спирте. Температура плавления 134—136,5°.

Фенацетин является производным пара-аминофенола, в котором гидроксильная группа этилирована, а аминогруппа ацелирована. Этим фенацетин обязан своему благоприятному лечебному действию как эффективное антипиретическое и анальгетическое средство большой терапевтической широты (см. Введение, § 2).

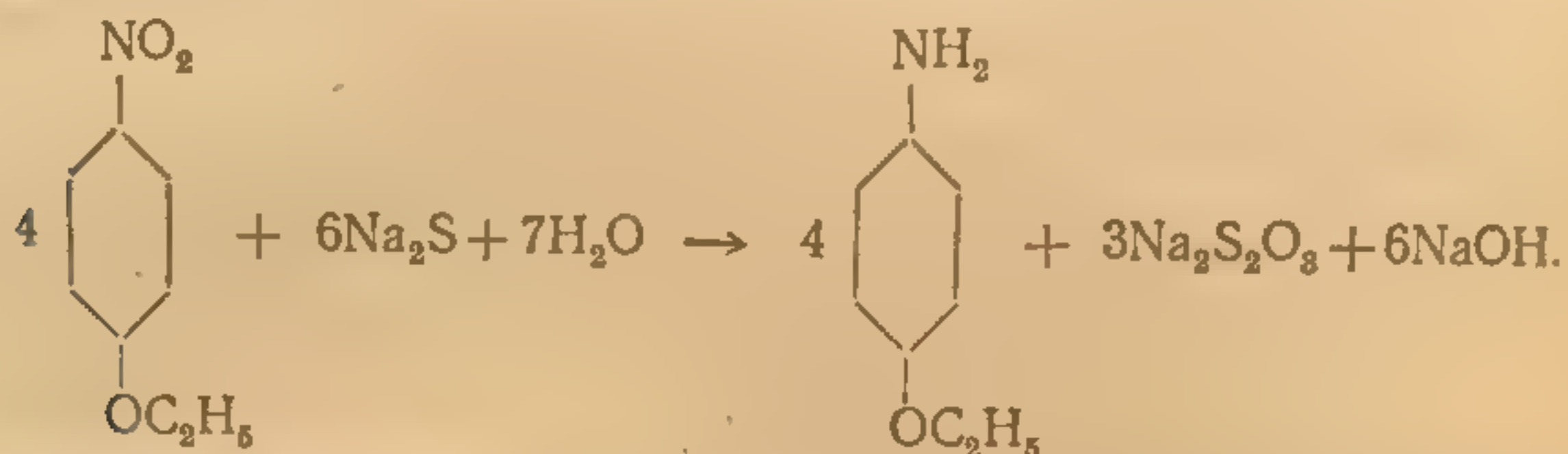
Основным сырьем для производства фенацетина служит пара-нитрохлорбензол, который действием спиртового раствора едкого кали в присут-



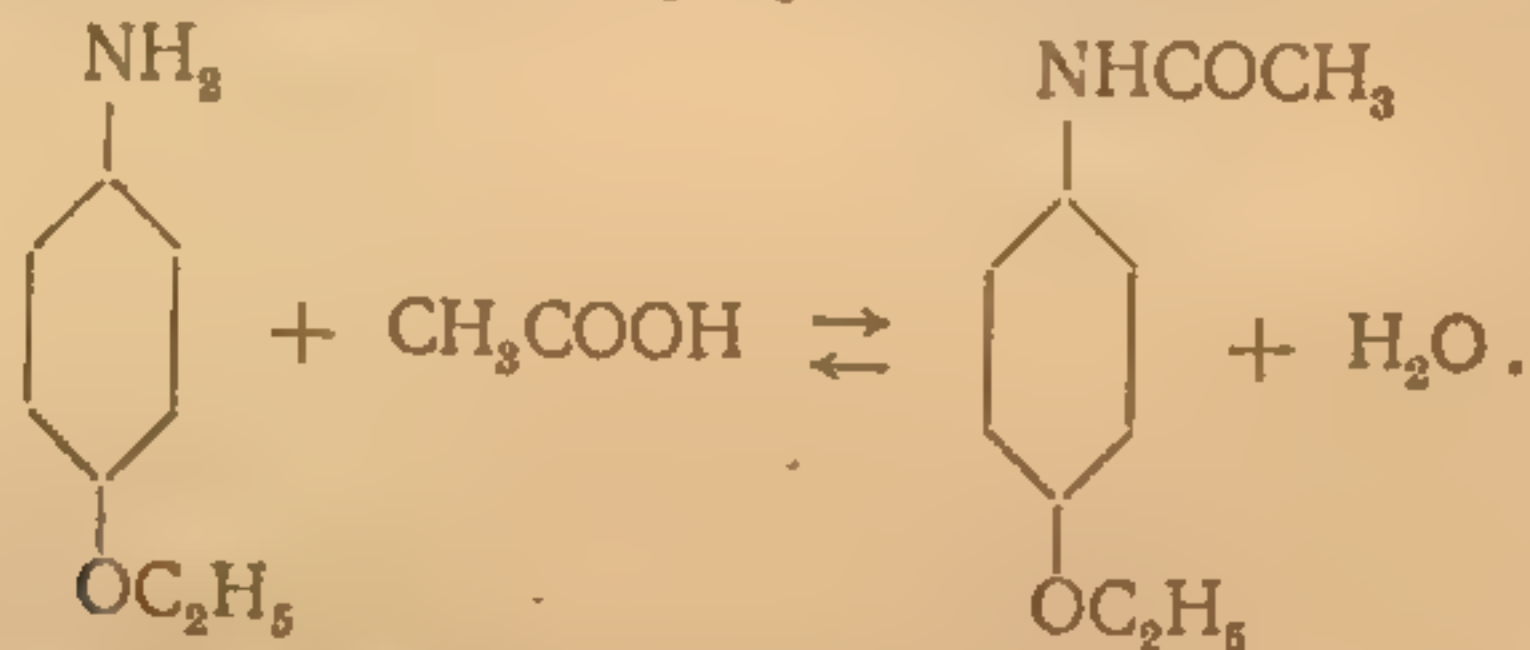
ствии медного катализатора переводится в пара-нитрофенетол (см. часть I, Алкилирование, § 14):



Пара-нитрофенетол восстанавливается сернистым натрием (см. часть I, Восстановление, § 4):



Полученный пара-фенетидин очищается перегонкой в вакууме (при остаточном давлении 18 мм ртутного столба температура кипения 132—134°) и ацетируется 80% уксусной кислотой при кипячении реакционной массы и одновременной отгонке слабой уксусной кислоты:

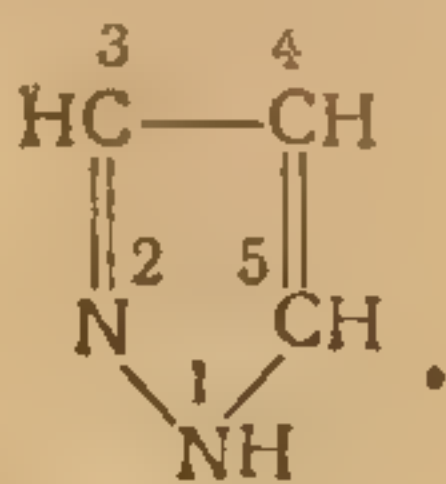


По окончании ацетилирования реакционную массу выливают в воду, выпавший технический фенацетин отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из воды с применением активированного угля.

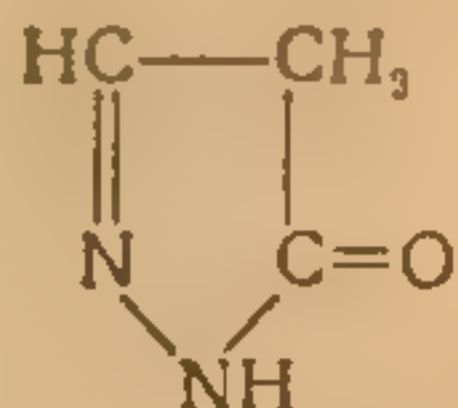
Полученные кристаллы сушат при 40° и контролируют главным образом на отсутствие примеси ацетанилида.

§ 4. Производные фенилметилпиразолона. Производные фенилметилпиразолона относятся к классу органических соединений, содержащих своеобразное пятичленное гетероциклическое ядро пиразола, с двумя рядом стоящими атомами азота.

Кетопроизводное пиразола называется пиразолоном.



Пиразол



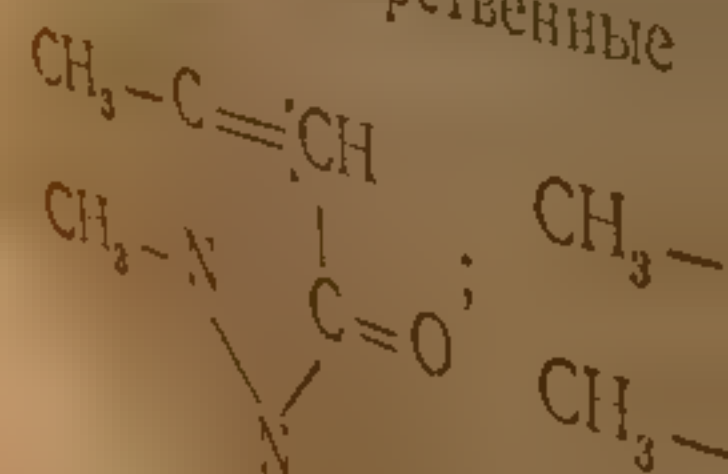
5-пиразолон

При наличии в 5-пиразолоне фенильного заместителя, а в 5-пиразолоне производного всех жаргонных и анальгетических

Наличие в молекуле возможности рассматривать атома водорода аминогруппировку, либо как бензольное, либо вместо аминогруппы



Сам фенилметилпиразолон введении в его молекулу со известных лекарственных

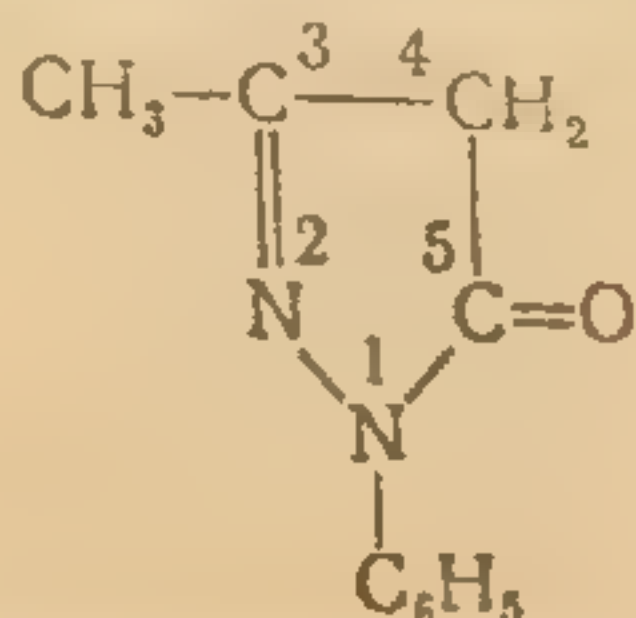


Антипирин, или 1-фенил-2,3-дигидро-5-пиразолон

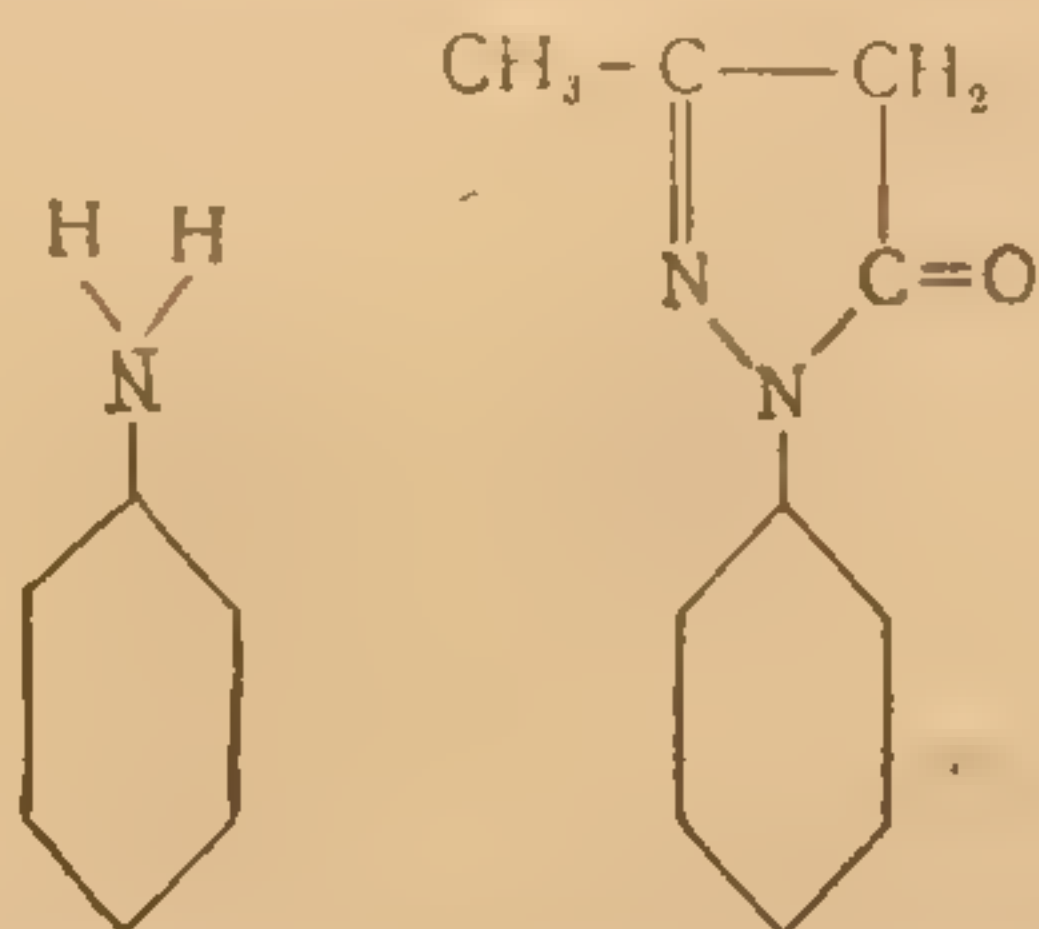
§ 5. Антипирин и его представляет собой легко растворимую плавящийся (при остаточном давлении 211—212°).



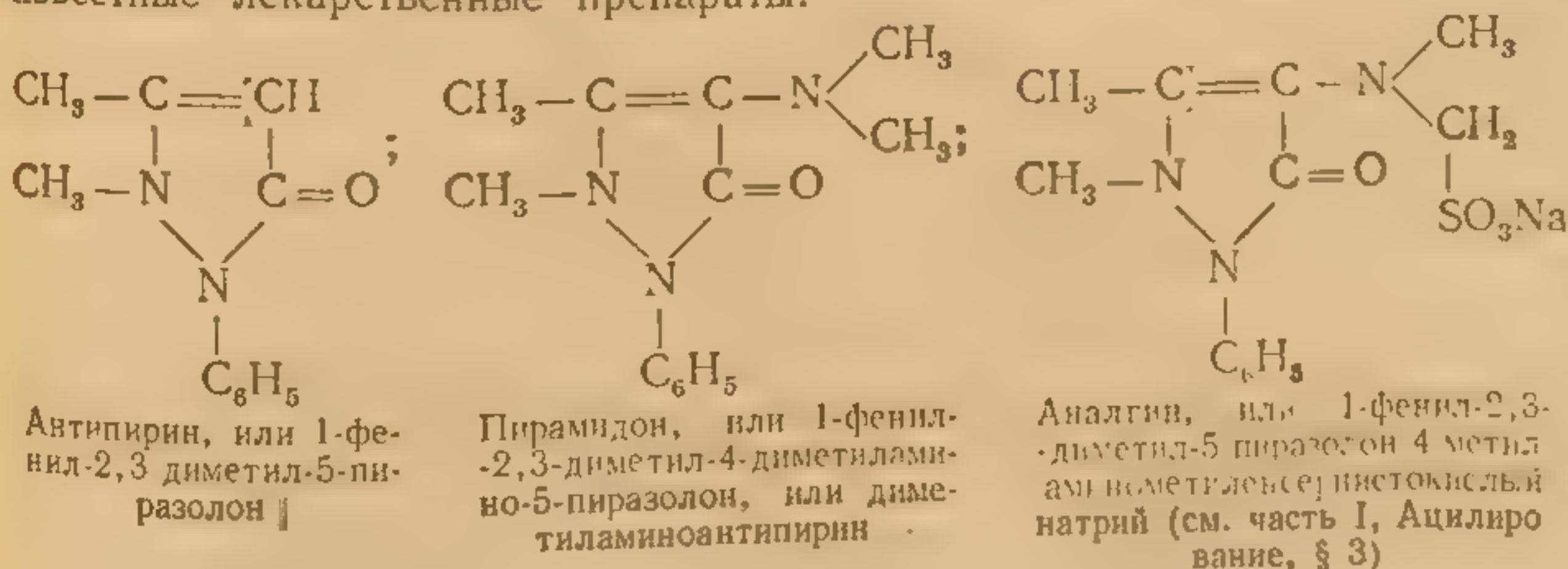
При наличии в 5-пиразолоне в качестве заместителей в первом положении фенильной, а в третьем положении метильной группы образуется 1-фенил-3-метил-5-пиразолон, являющийся основным полупродуктом для производства всех жаропонижающих этой группы—наилучших антипиретических и анальгетических препаратов.



Наличие в молекуле фенилметилпиразолон фенильной группы дает возможность рассматривать его либо как аналог анилина, в котором оба атома водорода аминогруппы заменены на своеобразную замкнутую группировку, либо как бензольное производное, аналогичное анилину, но содержащее вместо аминогруппы метилпиразолоновый цикл.



Сам фенилметилпиразолон не обладает лечебными свойствами, но при введении в его молекулу соответствующих заместителей получают широко известные лекарственные препараты:

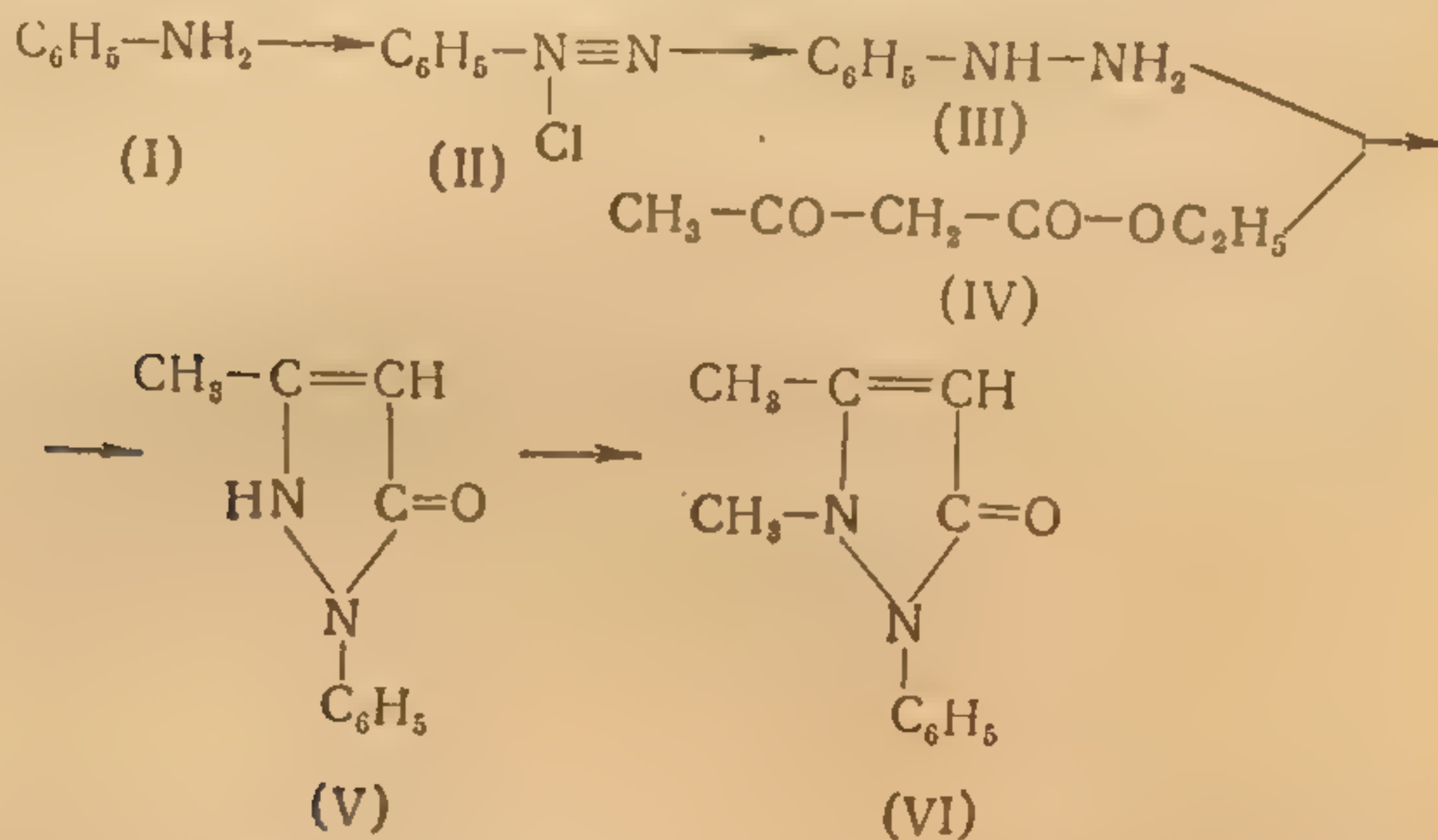


§ 5. Антипирин и его получение. Антипирин (ГФVIII, 58) представляет собой легкорастворимые в воде (1 : 1) бесцветные кристаллы с температурой плавления 110—113°; в вакууме перегоняется без разложения (при остаточном давлении 10 мм ртутного столба температура кипения 211—212°).

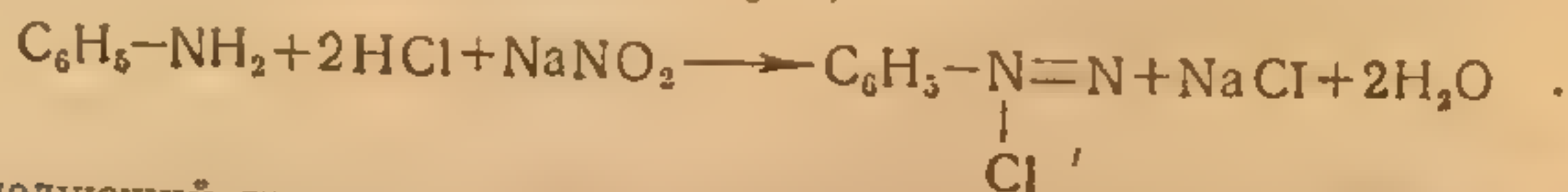


По антипиретическому и антинеуралгическому действию антипирин значительно превосходит фенацетин, хотя иногда и вызывает при приеме местное раздражение (тошноту, рвоту, боль в желудке).

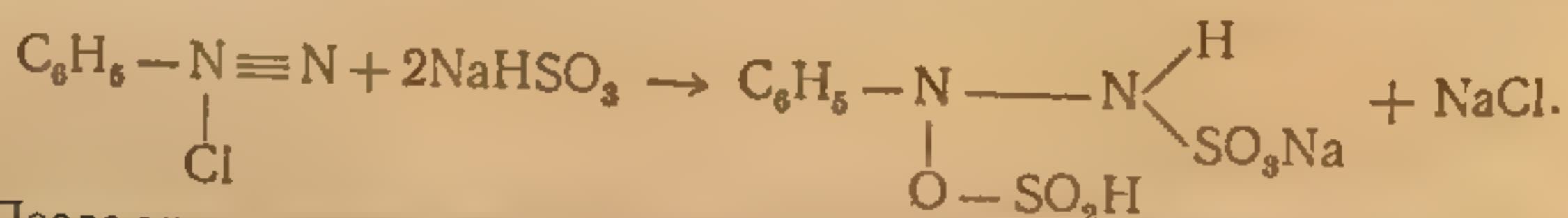
Исходным сырьем для синтеза антипирина служит анилин. Из анилина (I) диазотированием получается соль фенилдиазония (II), последующим восстановлением которой образуется фенилгидразин (III). При конденсации последнего с ацетоуксусным эфиром (IV) получается фенилметилпиразолон (V), который метилируется в антипирин (VI).



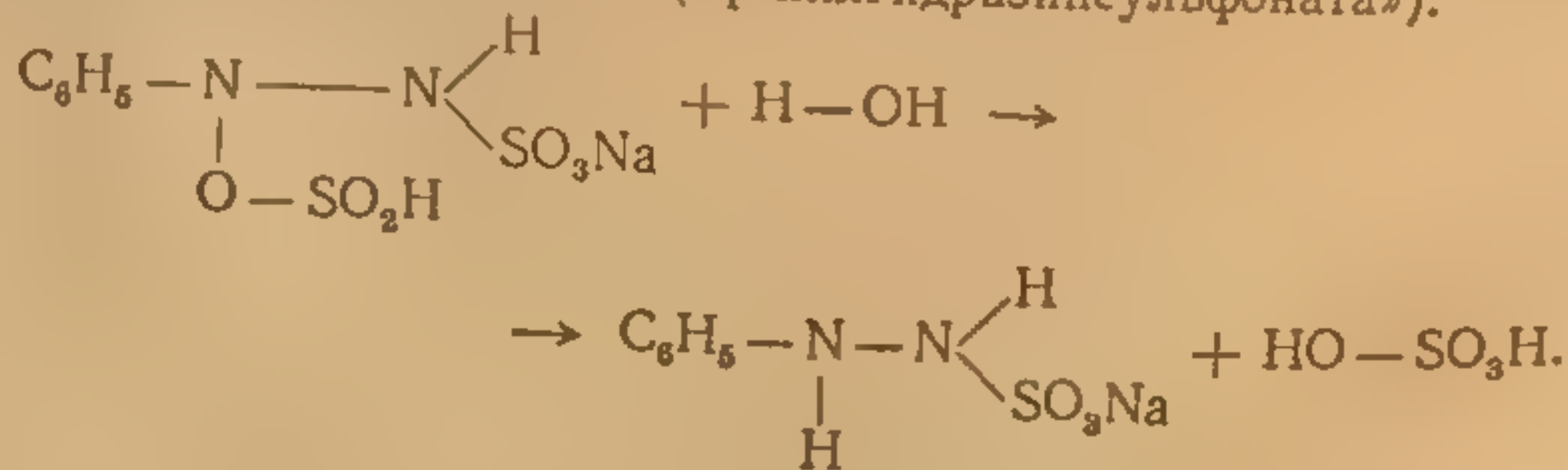
Согласно приведенной схеме, первый этап производства антипирина — получение хлористого фенилдиазония диазотированием анилина (см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 3):



Следующий процесс — восстановление соли диазония — осуществляется бисульфитом натрия (см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 5). Так как диазосоединения при нагревании разлагаются с отщеплением азота, то реакцию ведут сначала на холоду (холодное восстановление) с образованием моноватриевой соли сернистокислого эфира сульфаминофенилгидразина («дисульфогидразина»):

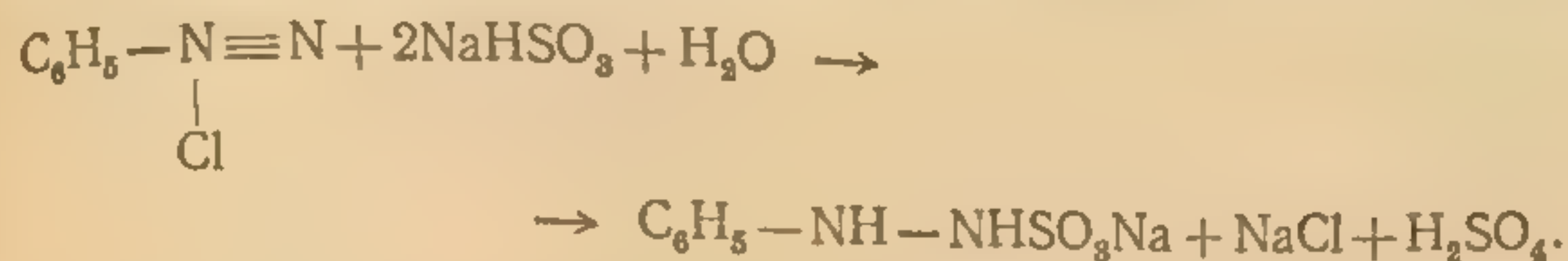


После этого температуру повышают до 80°, причем происходит так называемое горячее восстановление с образованием натриевой соли фенилгидразинсульфаминовой кислоты («фенилгидразинсульфоната»):





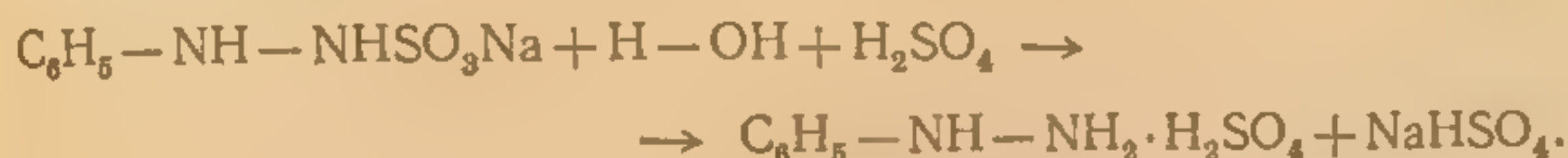
Обе фазы восстановления хлористого фенилдиазония выражаются общим уравнением:



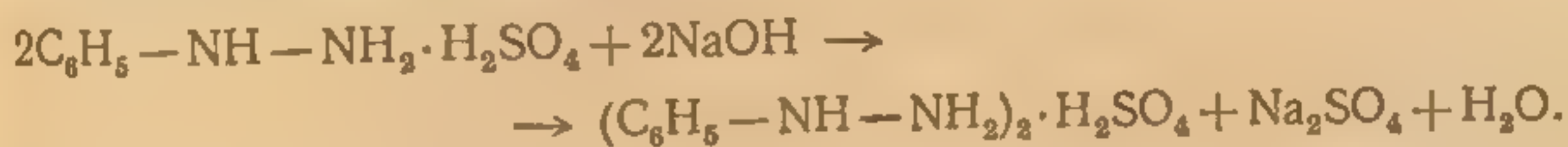
Стадия горячего восстановления сопровождается выделением сернистого газа, так как образующаяся серная кислота реагирует с избытком находящегося в реакционной массе бисульфита:



По окончании восстановления реакционную массу подкисляют серной кислотой и нагревают до 90—95°, причем происходит гидролиз соли фенилгидразинсульфаминовой кислоты, т. е. отщепление сульфогруппы (см. часть I, Сульфирование, § 4) с образованием кислого сульфата фенилгидразина:



Для перевода кислой соли в среднюю осторожно нейтрализуют реакционную массу едкой щелочью:

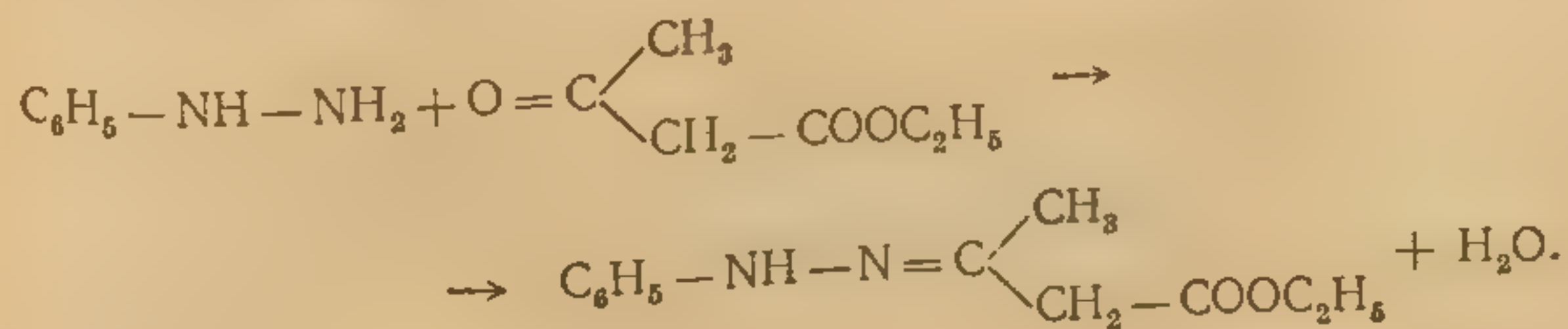


Все эти процессы, в результате которых получается средний сульфат фенилгидразина, проводят в одной и той же реакционной массе без выделения промежуточных продуктов.

Следующая стадия производства—получение фенилметилпиразолона, который образуется в результате конденсации фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4).

Получение фенилметилпиразолона идет с хорошим выходом только в нейтральной среде, поэтому во время процесса конденсации непрерывно усредняют реакционную массу добавлением щелочи так, что в реакции все время участвует свободное основание фенилгидразина.

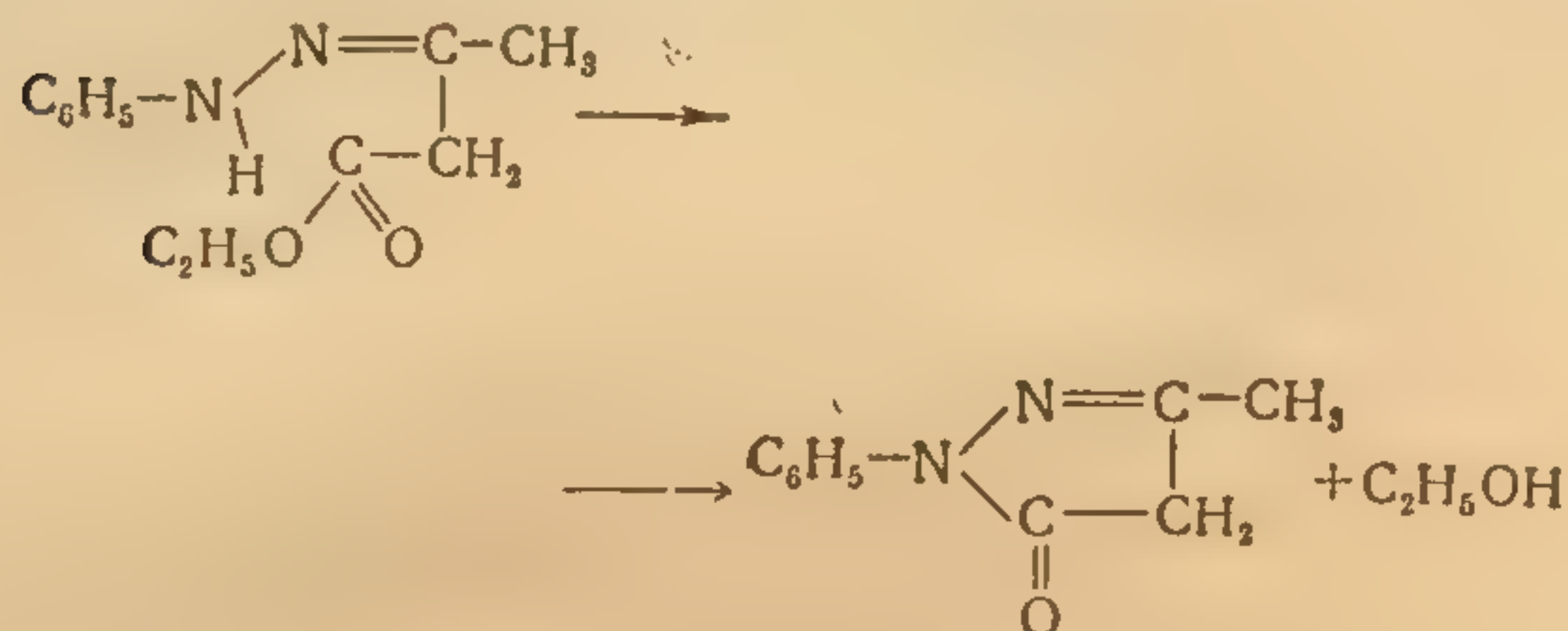
Сама конденсация ацетоуксусного эфира с фенилгидразином протекает в две фазы. Сначала на холоду происходит образование фенилгидразона ацетоуксусного эфира:



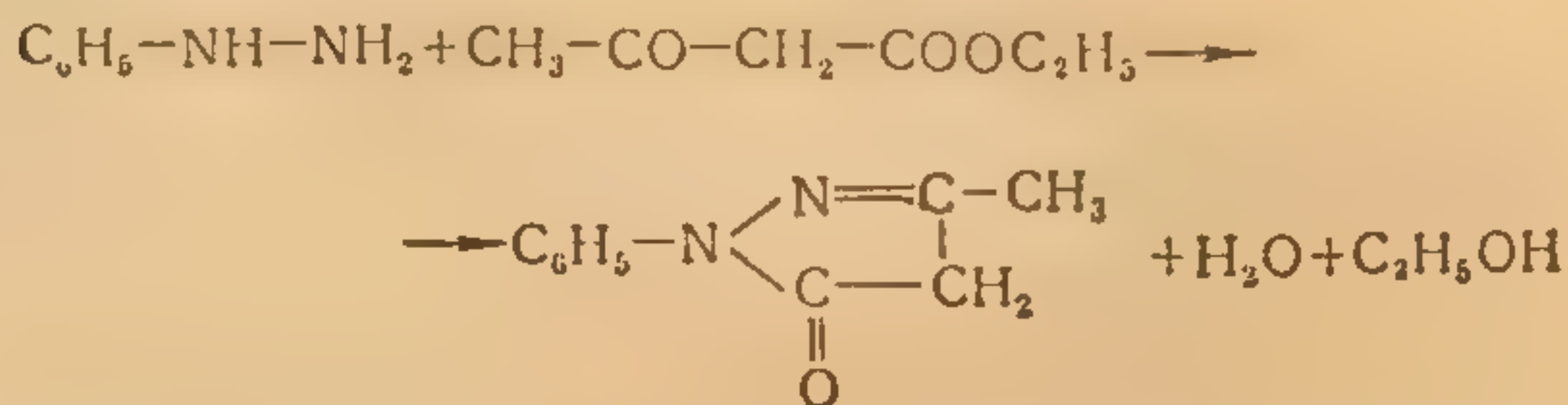


Фенилгидразон выделяется в виде масла, которое отделяется от загрязненного водного маточника и поступает на вторую фазу образования фенилметилпиразолона—циклизацию.

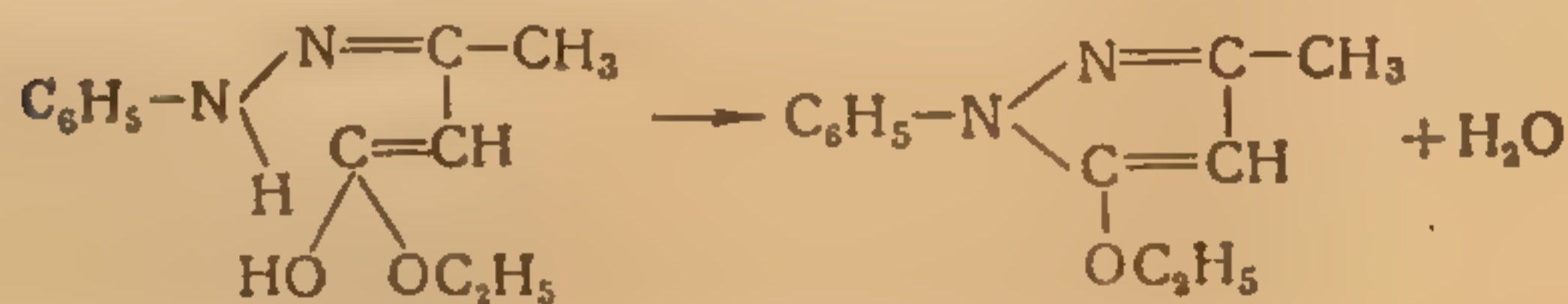
Циклизация происходит при нагревании гидразона с водой до 100° в нейтральной среде по реакции:



Обе фазы конденсации фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром выражаются общим уравнением:



В сильно кислой среде фенилгидразон приобретает другую таутомерную форму, и циклизация протекает с образованием фенилметилэтоксипиразола, который является побочным продуктом основной реакции и снижает выход и качество получаемого фенилметилпиразолона:



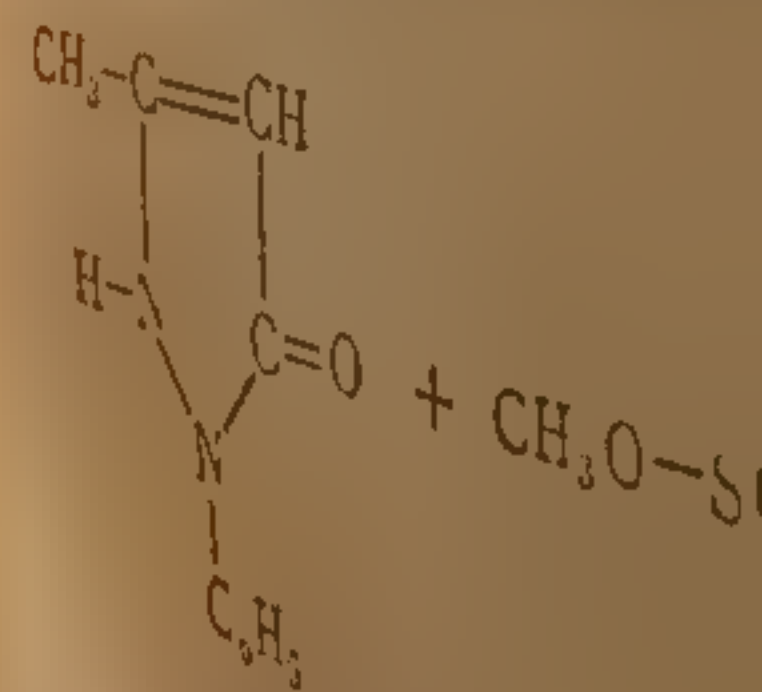
Так как в щелочной среде происходит сильное осмоление, то очень важно следить за слабокислой реакцией среды.

Полученный фенилметилпиразолон представляет собой твердое кристаллическое вещество, имеющее в чистом виде белый цвет и температуру плавления 127°. Технический продукт—желтоватого цвета, плавится при 119—120°; температура плавления его и чистота зависят от большей или меньшей примеси фенилметилэтоксипиразола.

Из гидразона в третью фазу поступает в водную маточную

Кто-то  
форма  
(в нейтральной  
среде)

Для превращения в антипиридин  
с эфиром бензолсульфоната  
следующему уравнению реакции,  
в которой



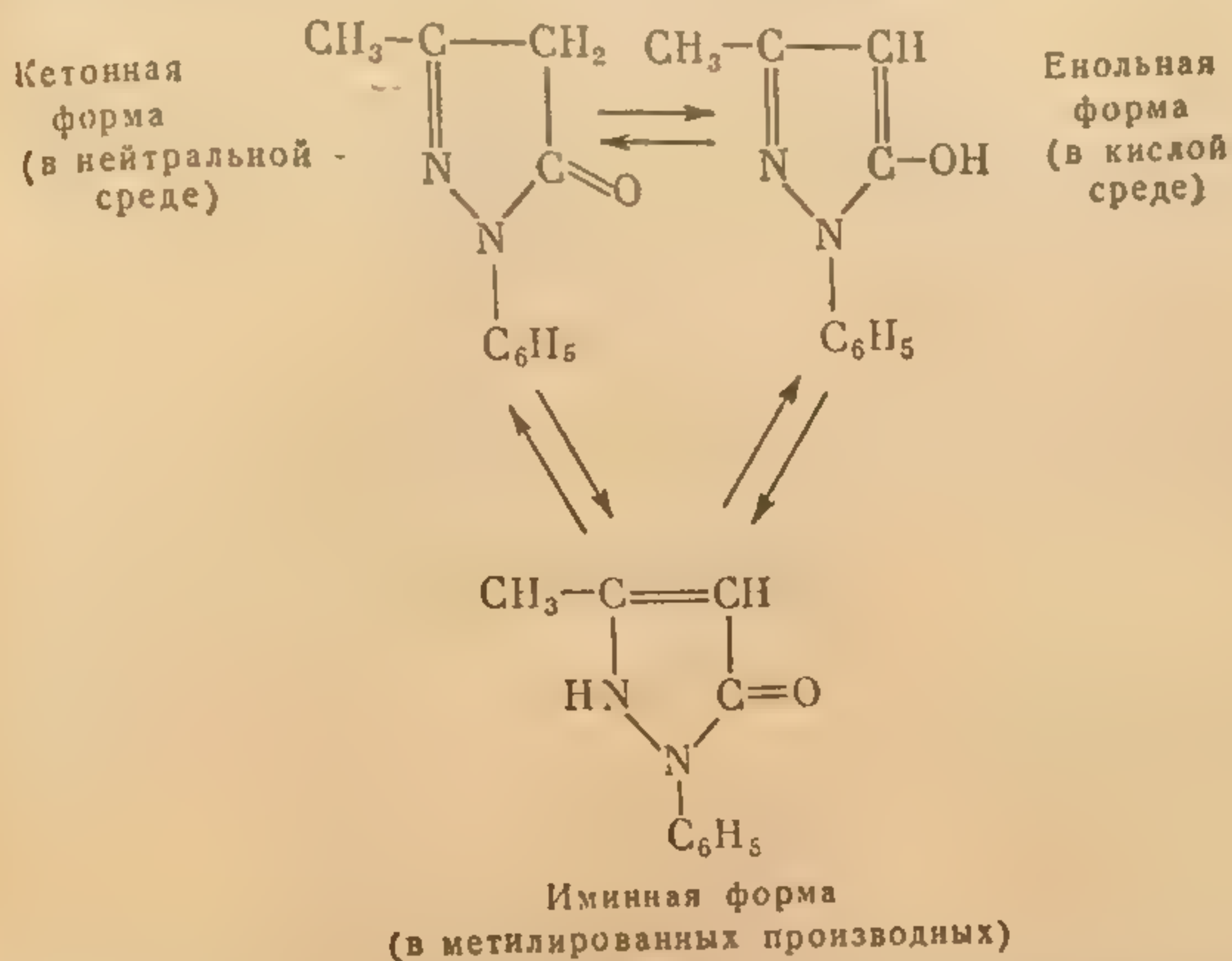
Реакция наступает при сплавлении  
150° и сопровождается большим  
растворением массы, которая  
по окончании реакции мети-

Полученное вещество кристалли-  
зуется при 108—110°, плавится  
метилпиразолона с бензолом

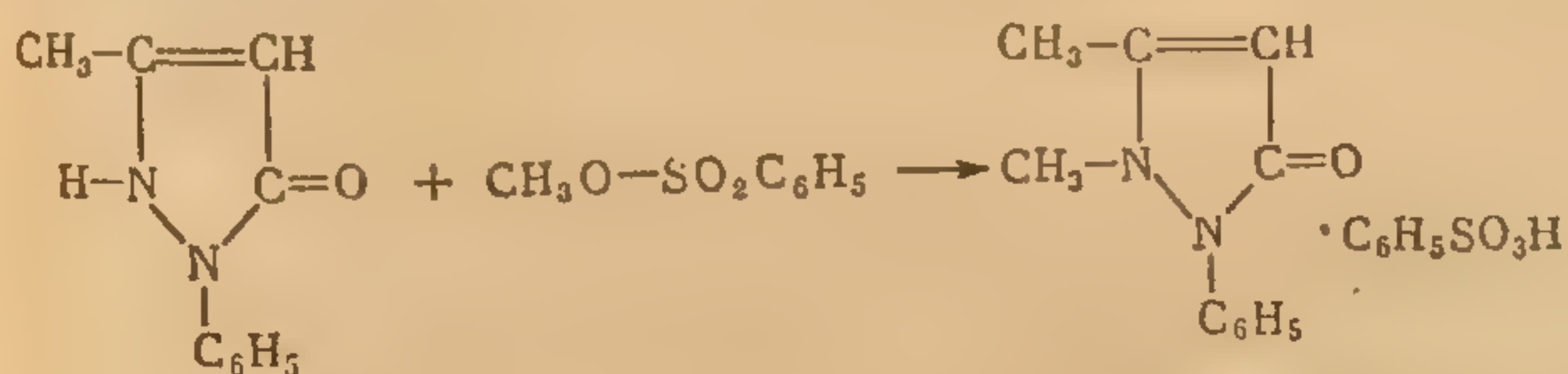
Десмистропия, т. е. с образованием  
таутомерии, т. е. с образованием  
всех возможных форм.



Из приведенных ранее формул строения видно, что фенилметилпиразолон существует в трех десмотропных<sup>1</sup> формах, которые переходят одна в другую в зависимости от тех или иных условий:



Для превращения в антипирин фенилметилпиразолон метилируют метиловым эфиром бензолсульфокислоты (см. часть I, Алкилирование, § 6) по следующему уравнению реакции, в которой фенилметилпиразолон участвует в иминной форме:



Реакция наступает при сплавлении обоих компонентов при температуре 150° и сопровождается большим выделением тепла, вследствие чего температура массы повышается на 50—60°.

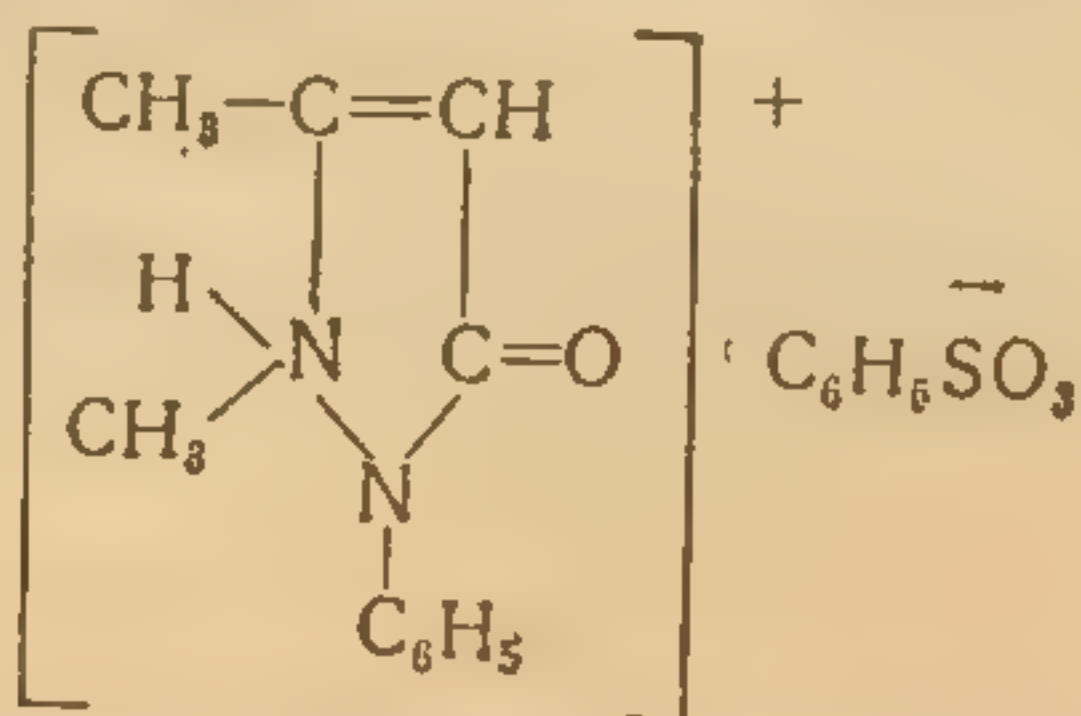
По окончании реакции метилирования расплавленную массу сливают в кристаллизатор, где перемешивают с предварительно залитой водой.

Полученное белое кристаллическое соединение, имеющее температуру плавления 108—110°, плохо растворимое в воде, является солью фенилди-плавания 108—110°, плохо растворимое в воде, является солью фенилди-метилпиразолон с бензолсульфокислотой, т. е. бензолсульфонатом анти-

<sup>1</sup> Десмотропия, т. е. обратимое перемещение двойных связей, является частным случаем таутомерии, т. е. способности какого-либо вещества существовать в виде нескольких различных по строению и переходящих друг в друга изомерных формах.



пирина. Строение этой комплексной соли можно изобразить более точно следующим образом (см. часть I, Восстановление, § 2):



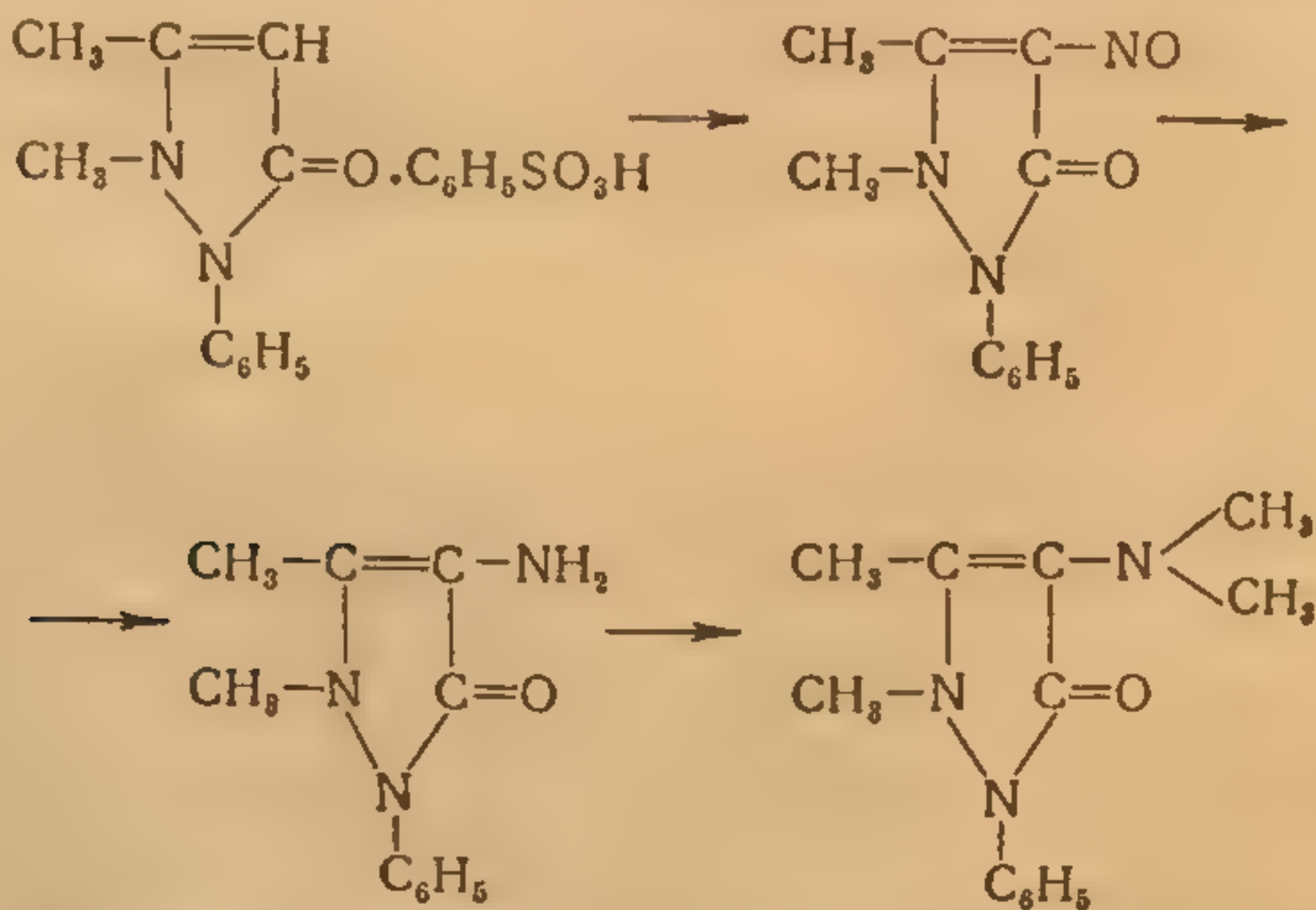
Бензолсульфонат антипирина отфильтровывают, промывают водой и действием на него раствором едкой щелочи выделяют свободный антипирин. Так как антипирин хорошо растворяется в воде, его извлекают из полученного раствора при помощи дихлорэтана. Дихлорэтановый экстракт антипирина упаривают, и полученный технический продукт перекристаллизовывают из спирта.

Однако большая часть вырабатываемого бензолсульфоната антипирина используется в качестве полупродукта для производства пирамидона.

§ 6. Пирамидон и его получение. Пирамидон, или диметиламиноантипирин, по своим лечебным качествам значительно превосходит антипирин. Будучи в 3—4 раза более эффективным жаропонижающим, чем антипирин, пирамидон не оказывает никаких побочных влияний на сердце, его действие мягче и значительно продолжительнее. Кроме того, пирамидон отличается своими анальгетическими свойствами.

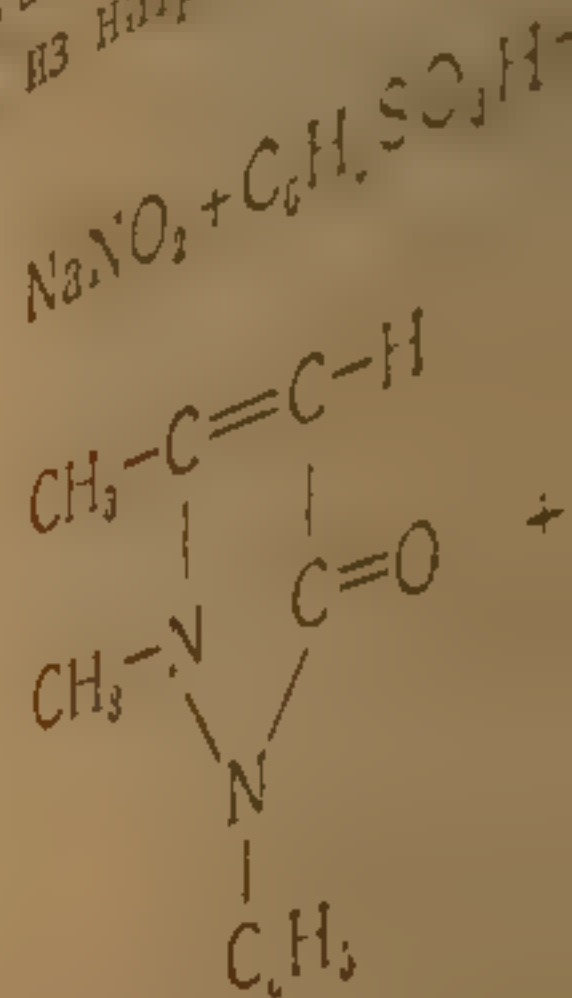
П и р а м и д о н (ГФ VIII, 462)—бесцветные кристаллы, без запаха, слабо горького вкуса. Температура плавления 107—109°. Растворим в воде (1 : 20), спирте (1 : 2) и органических растворителях.

Для получения пирамидона бензолсульфонат антипирина сначала нитрозируют в нитрозоантипирин, затем восстанавливают в аминоантипирин и, наконец, метилируют в диметиламиноантипирин согласно схеме:

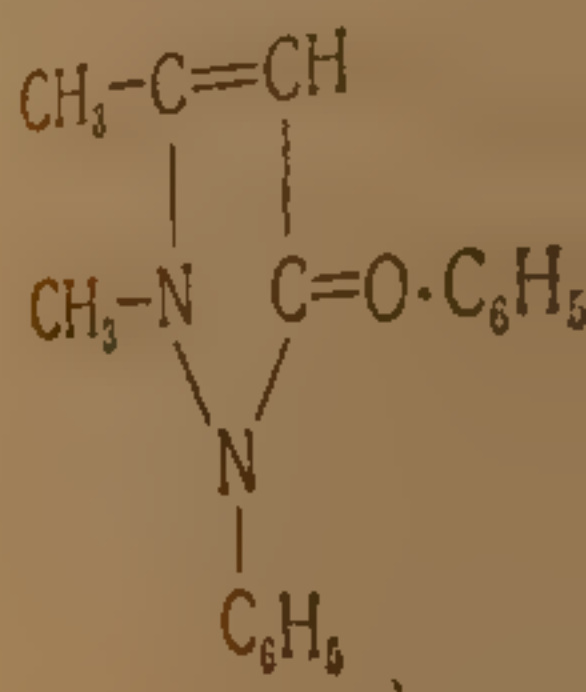


Нитрозоантипирин получают действием нитрита натрия на водную взвесь бензолсульфоната антипирина при температуре 2—3° (см. часть I,

Дiazotирование и нитрози-  
рование. Количество нитрита  
потеря азотистой кислоты.  
из нитрита за счет

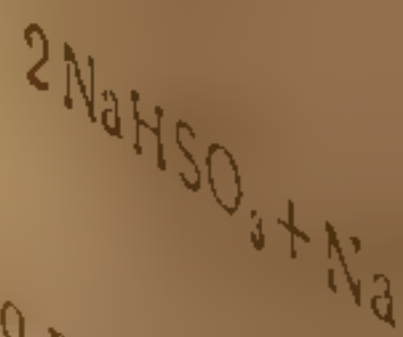


Общее уравнение реакции:



Нитрозоантипирин пред-  
почти нерастворимые в воде  
Восстановление нитрозо-  
тому же методу, что и при по-  
кислоты.

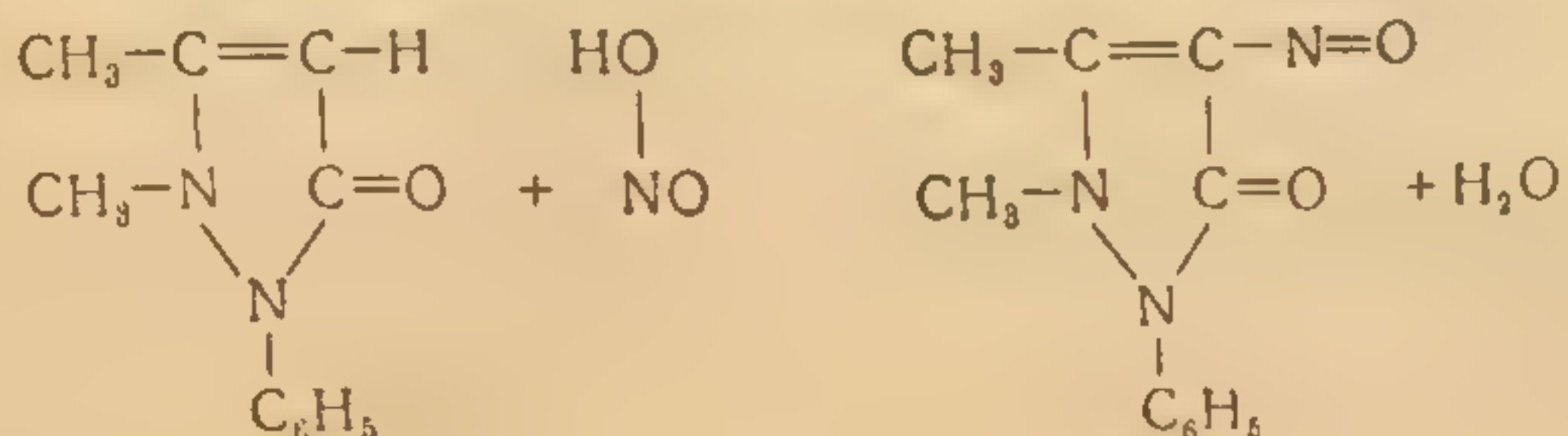
Поскольку для восстано-  
вления нитрозоантипирина  
нужно 2 молекулы сернистой  
кислоты, учитывая наличие  
бензола, учитываем не про-  
порцию восстановления нитро-  
натрия, которую готовят ча-  
стим натро-



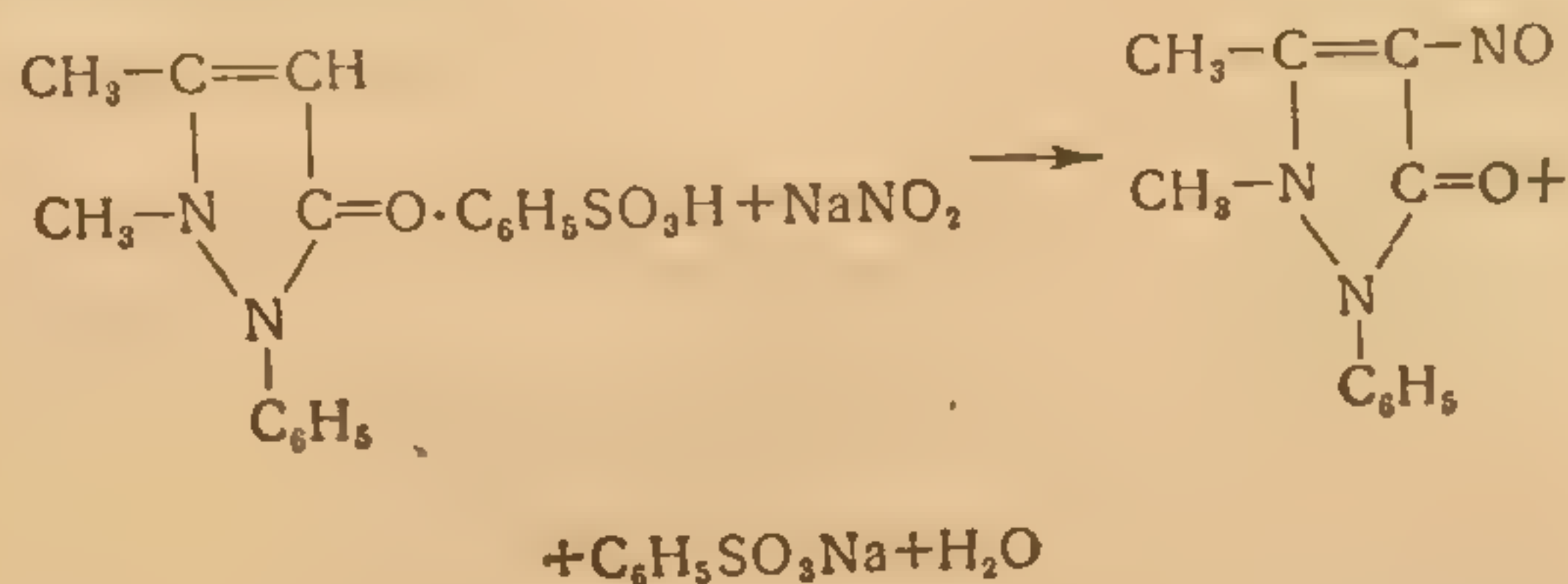
Реакцию восстановления  
текает промежуточное про-  
дута в гидроксидную



Диазотирование и нитрозирование, § 8). При этом добавляют лишь незначительное количество минеральной кислоты для компенсации неизбежных потерь азотистой кислоты, которая в эквимолекулярном отношении получается из нитрита за счет бензолсульфокислоты:



Общее уравнение реакции:

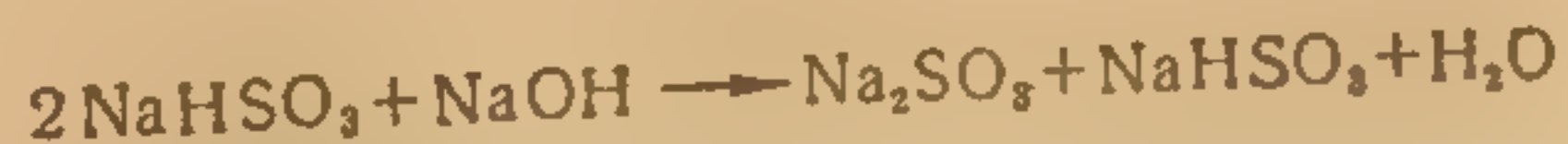


Нитрозоантипирин представляет собой кристаллы изумрудного цвета, почти нерастворимые в воде. Его отфильтровывают и промывают.

Восстановление нитрозоантипирина в антипирин производят по тому же методу, что и при получении фенилгидразина, т. е. солями сернистой кислоты.

Поскольку для восстановления нитрозогруппы в аминогруппу требуется четыре электрона (см. часть I, Восстановление, § 1), для этого расходуется две молекулы сернистой соли.

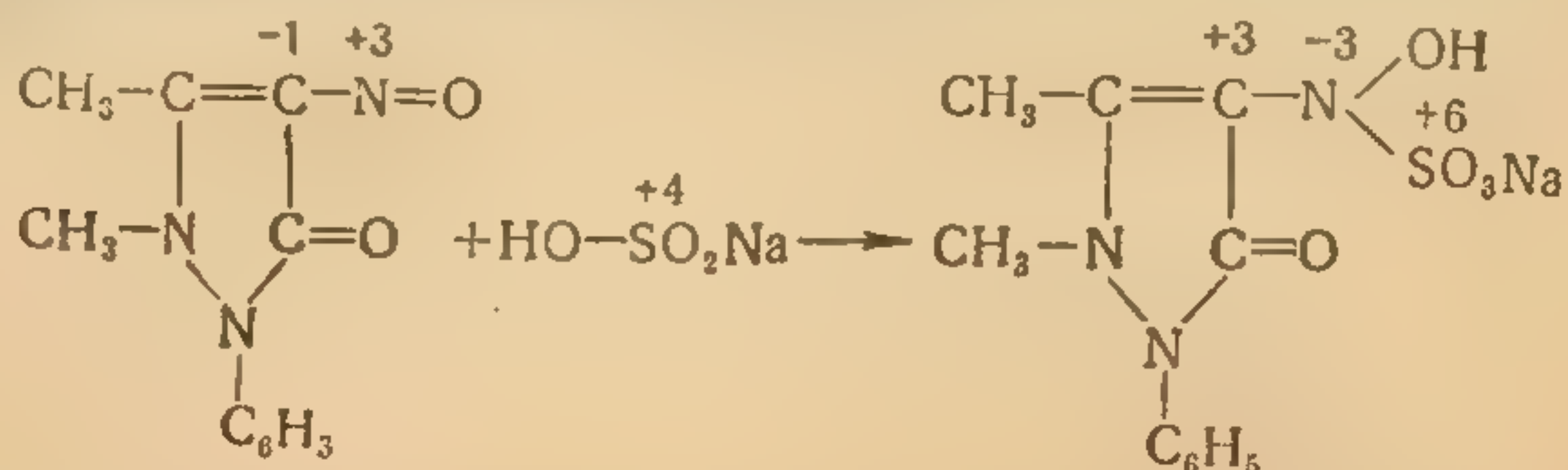
Однако, учитывая наличие в молекуле нитрозоантипирина кетогруппы, брать 2 моля бисульфита на 1 моль нитрозопродукта нецелесообразно. Поэтому восстановление производят здесь смесью сульфита с бисульфитом натрия, которую готовят частичной нейтрализацией раствора бисульфита едким натром:



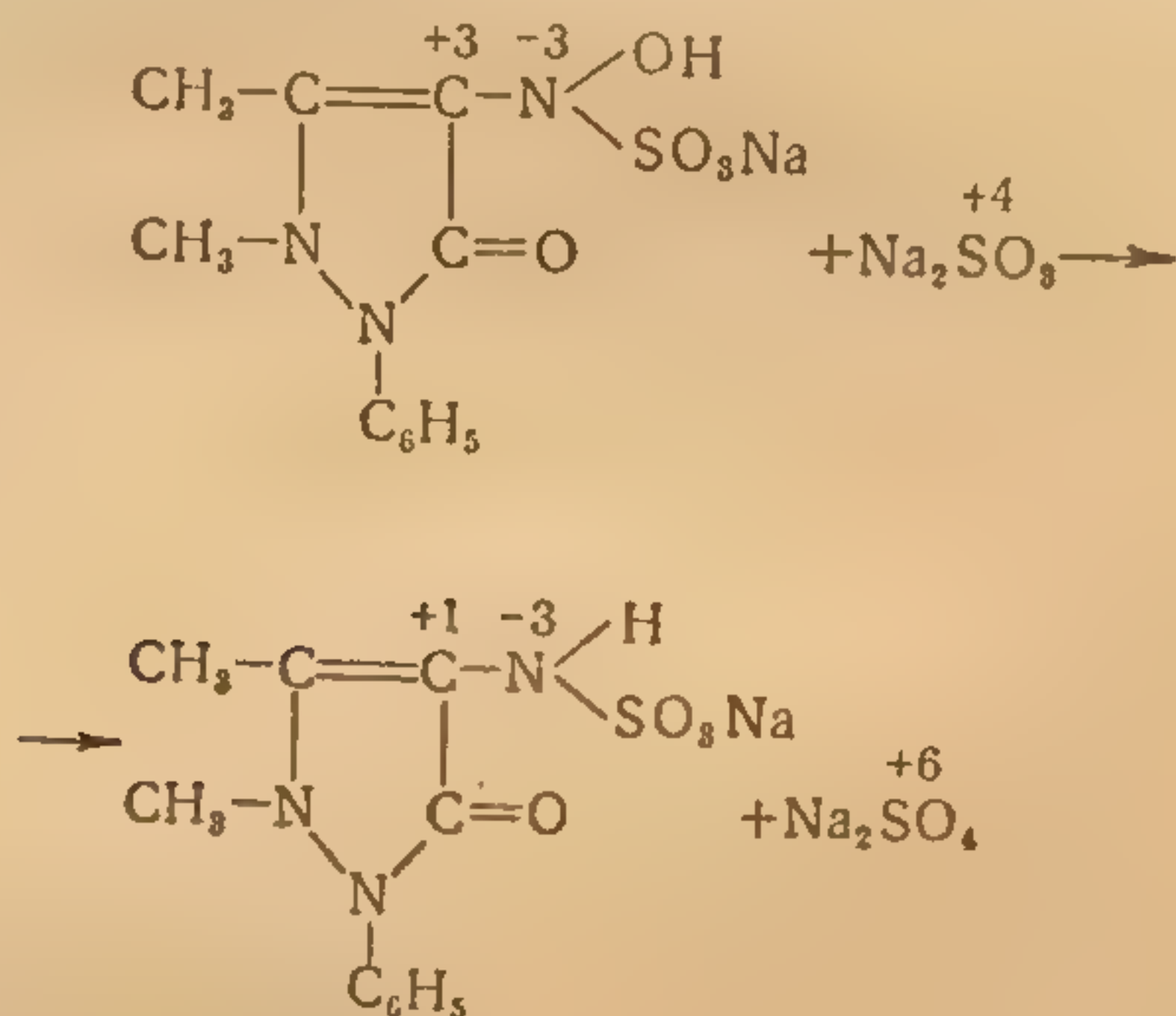
Реакцию восстановления проводят в две фазы. Сначала на холоду протекает промежуточное восстановление нитрозогруппы молекулой бисульфита в гидросиламинную с одновременным образованием сульфаминовой



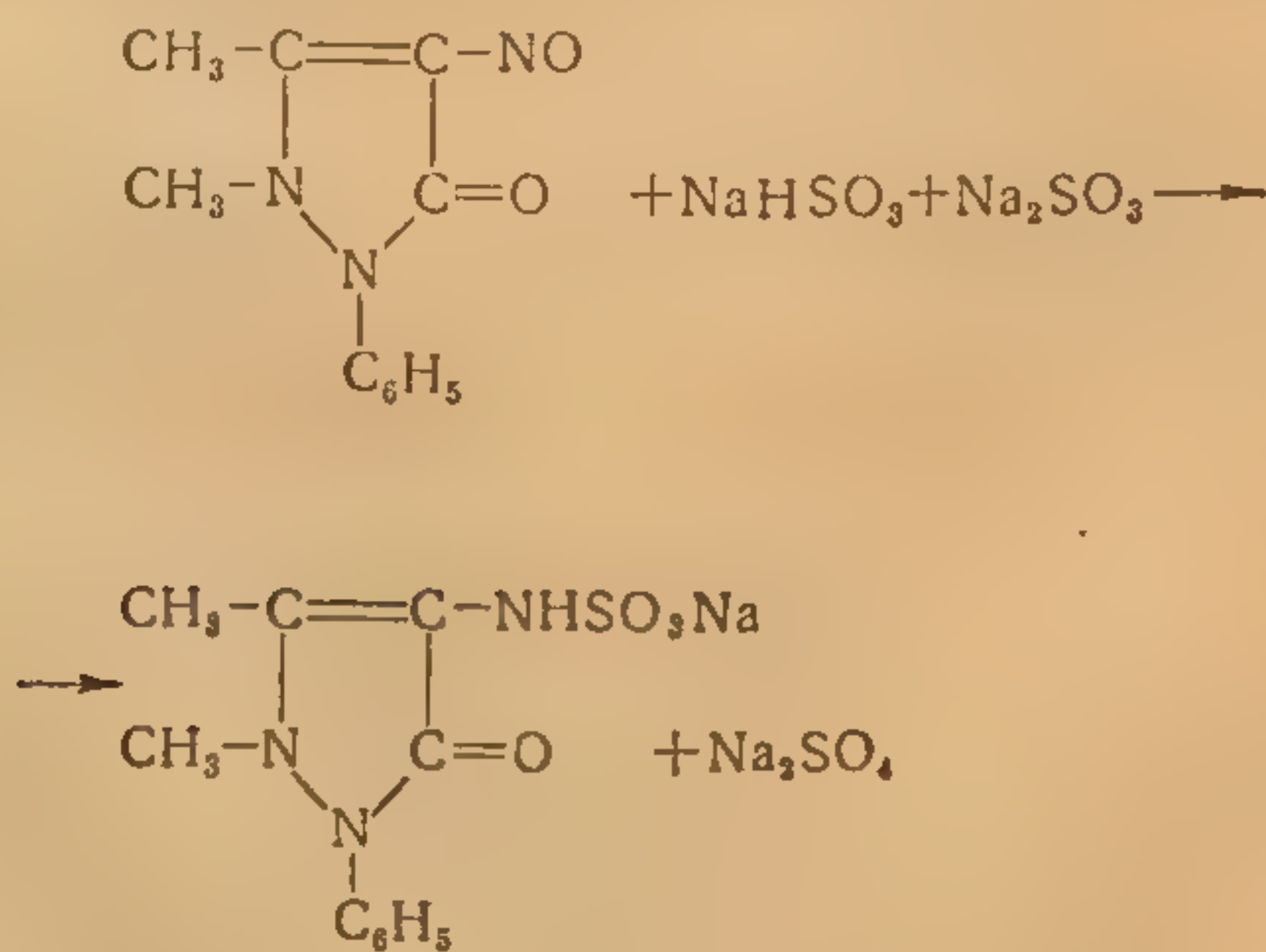
кислоты, причем цвет реакционной массы из зеленого переходит в желто-бурый:



Затем (при нагревании) происходит окончательное восстановление гидроксилламинной группы в аминогруппу молекулой сульфита. В результате получается натриевая соль сульфаминовой кислоты аминоантипирина, или сульфаминоантипирин:

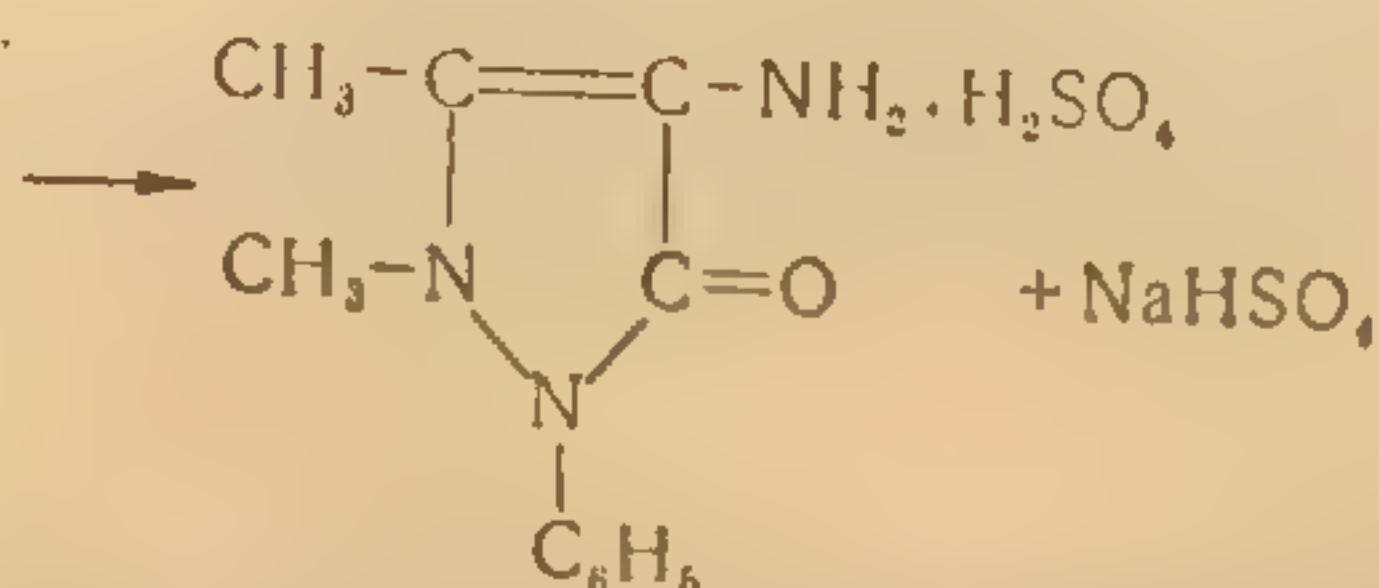
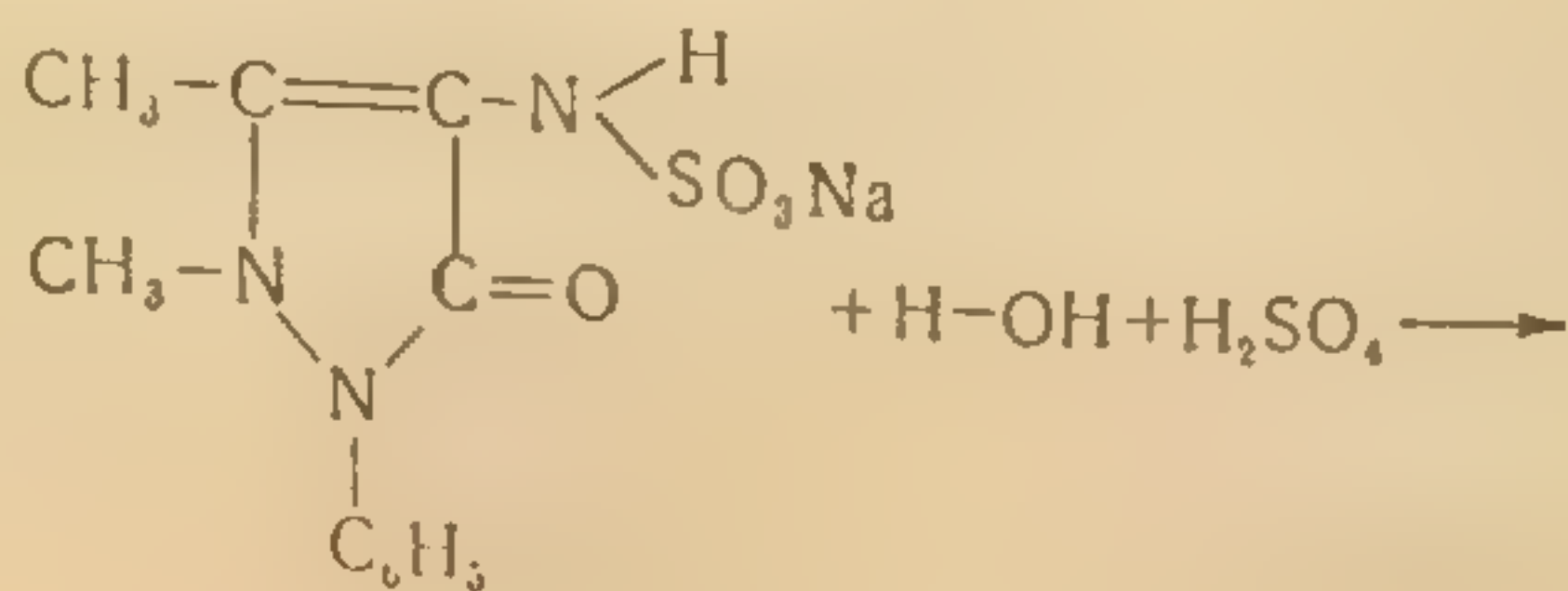


Обе фазы восстановления нитрозоантипирина выражаются уравнением:





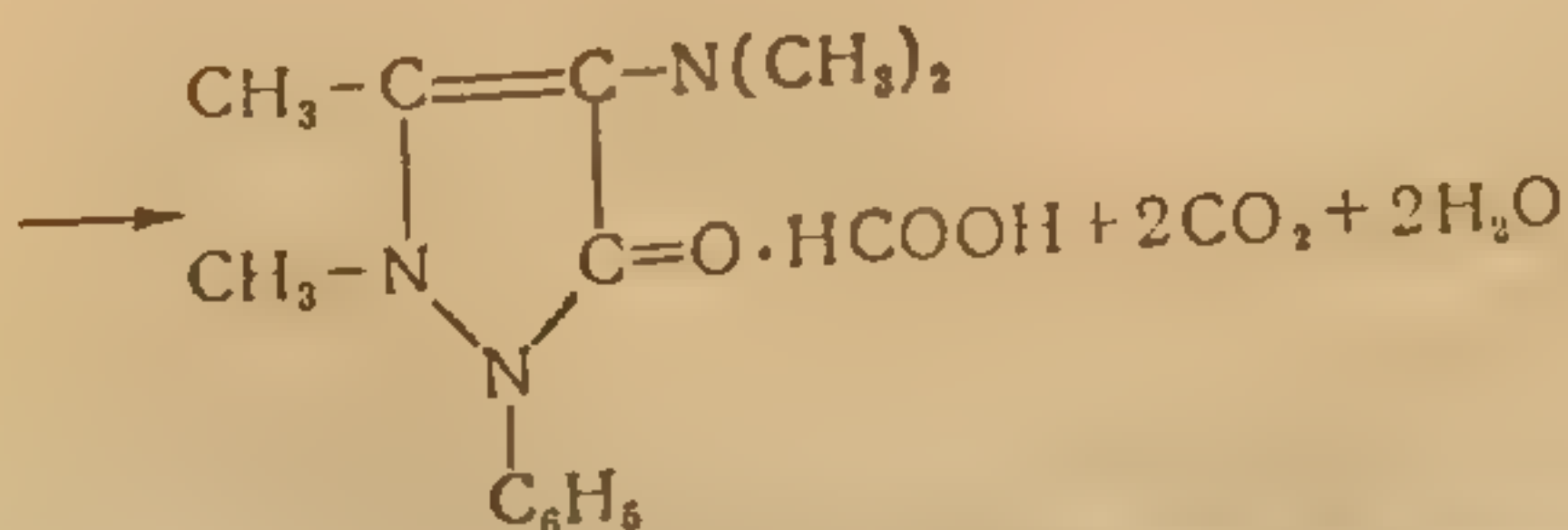
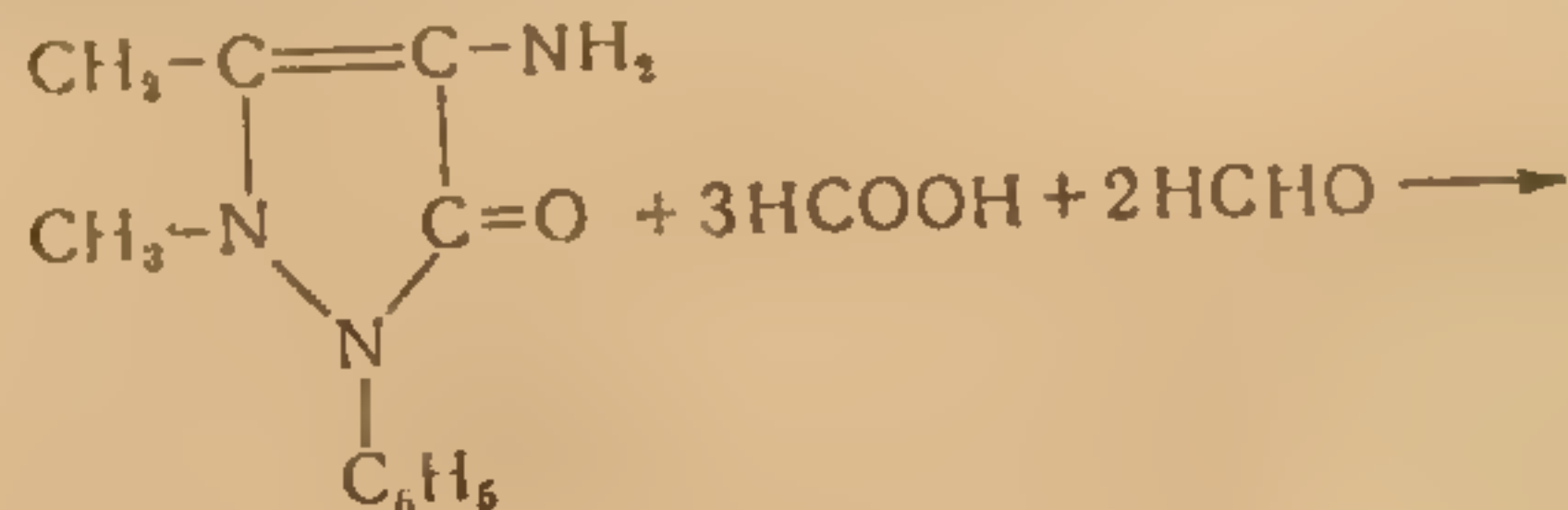
По окончании восстановления производят гидролиз сульфогруппы нагреванием полученного раствора с серной кислотой (см. часть I, Сульфирование, § 4):



Из полученного раствора кислой сернокислой соли свободный амин выделяют нейтрализацией содой.

Метилирование антипирина производят в том же растворе действием на него формальдегидом и муравьиной кислотой. Применение для этого обычных алкилирующих средств дает низкий выход пирамидона вследствие наличия в его молекуле двух третичных атомов азота, склонных к образованию четвертичных аммониевых соединений (см. часть I, Алкилирование, § 11).

Процесс метилирования проводят таким образом, что сначала нейтрализуют избыток серной кислоты, затем загружают муравьиную кислоту и при нагревании постепенно добавляют 40% формалин. Реакция сопровождается бурным выделением  $\text{CO}_2$ :



Пирамидон получается в виде водного раствора муравьинокислой соли, откуда его выделяют в свободном виде подщелачиванием содой. Вследствие



низкой температуры плавления влажного загрязненного пирамидона он всплывает над горячим водным раствором в расплавленном состоянии, чем пользуются для его отделения.

По охлаждении технический пирамидон застывает в твердую массу. Он содержит значительное количество воды и примесей.

Для получения чистого продукта его несколько раз перекристаллизовывают из спирта.

§ 7. Производство пирамидона. Технологический процесс получения пирамидона состоит из следующих стадий, каждая из которых в свою очередь распадается на отдельные операции:

#### 1. Получение сульфата фенилгидразина:

##### 1) диазотирование анилина;

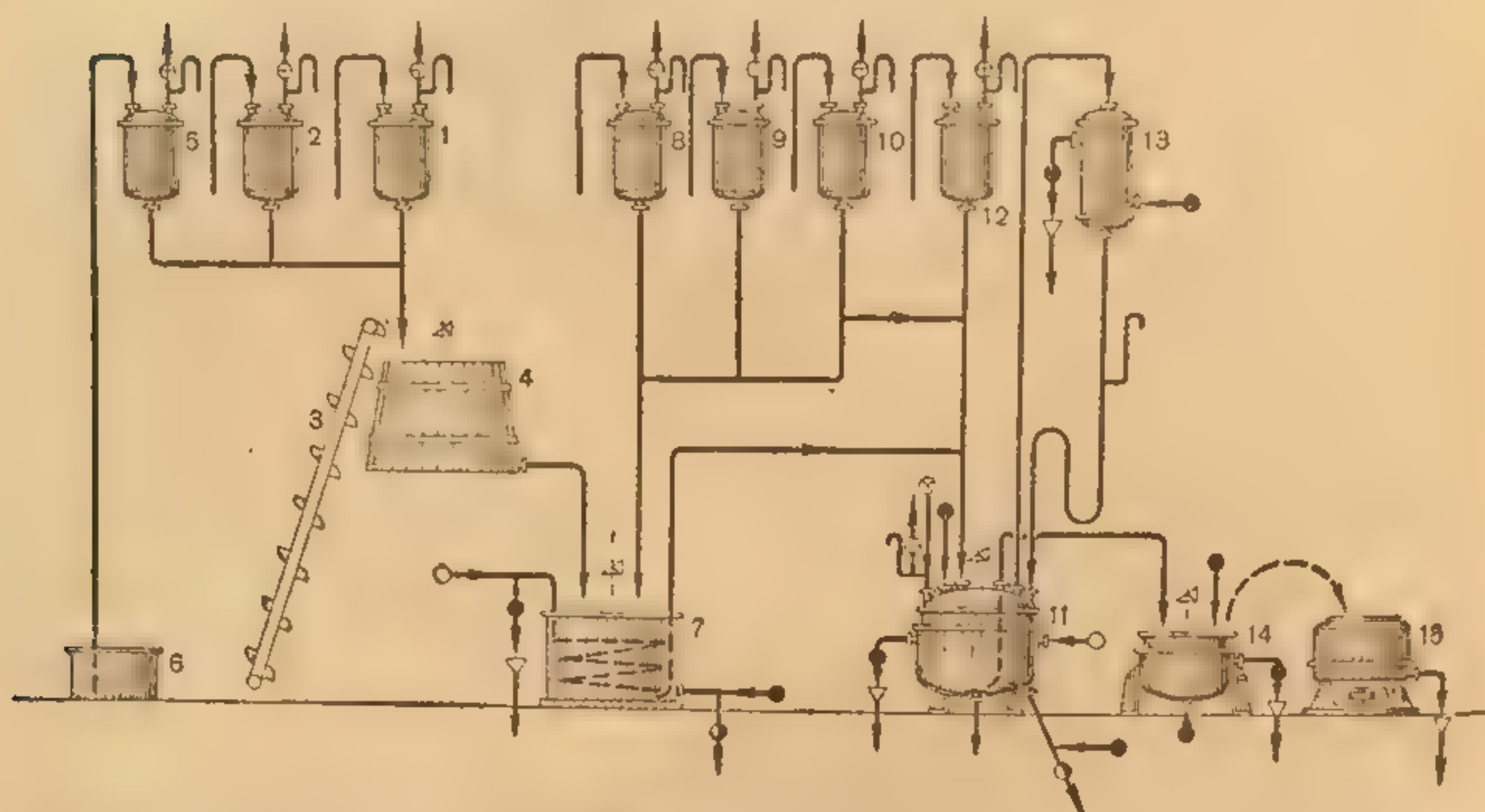


Рис. 64. Схема производства фенилметилпиразолона.

1—мерник для анилина; 2—мерник для соляной кислоты; 3—элеватор для льда; 4—чай для диазотирования; 5—мерник для раствора нитрита; 6—бачок для растворения нитрита; 7—чай для восстановления; 8—мерник для бисульфита; 9—мерник для серной кислоты; 10—мерник для раствора щелочи; 11—аппарат для конденсации и циклизации; 12—мерник для ацетоуксусного эфира; 13—обратный холодильник; 14—кристаллизатор; 15—центрифуга.

#### 2) восстановление хлористого фенилдиазония в фенилгидразинсульфаминовую кислоту;

##### 3) гидролиз фенилгидразинсульфаминовой кислоты.

#### 2. Получение фенилметилпиразолона:

##### 1) конденсация фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром;

##### 2) циклизация фенилгидразона ацетоуксусного эфира.

#### 3. Получение бензолсульфоната антипирина (метилирование фенилметилпиразолона).

#### 4. Получение технического пирамидона:

##### 1) нитрозирование бензолсульфоната антипирина;

##### 2) восстановление нитрозоантипирина;

##### 3) метилирование аминоантипирина.

#### 5. Получение пирамидона-фабриката:

##### 1) первая спиртовая перекристаллизация;

##### 2) вторая спиртовая перекристаллизация;

##### 3) третья спиртовая перекристаллизация;

##### 4) сушка, размол и просеивание.



## 1. Получение сульфата фенилгидразина (рис. 64).

1) Диязотирование анилина (получение хлористого фенилдиазония). Диязотирование анилина ведется обычным способом (см. часть I, Диязотирование, § 3).

В деревянный чан с мешалкой загружают соляную кислоту и затем анилин. После этого добавляют лед и при температуре не выше  $+5^{\circ}$  постепенно приливают 30% раствор нитрита натрия.

Ход процесса контролируют пробой на бумажку конго, которая должна становиться синей (присутствие свободной минеральной кислоты), и на иодкрахмальную бумажку, которая должна давать лишь слабое бурое окрашивание (отсутствие значительного избытка азотистой кислоты).

2) Восстановление хлористого фенилдиазония (получение фенилгидразинсульфаминовой кислоты). Полученный холодный раствор хлористого фенилдиазония спускают при размешивании в чан с холодным ( $20^{\circ}$ ) 38% раствором бисульфита.

После часового перемешивания на холоду (холодное восстановление) температуру медленно (в течение 4 часов) поднимают до  $80^{\circ}$ . Этот процесс (горячее восстановление) сопровождается сильным выделением сернистого газа.

3) Гидролиз фенилгидразинсульфаминовой кислоты (получение сульфата фенилгидразина). Реакционную массу охлаждают до  $50-60^{\circ}$  и осторожно, при размешивании, добавляют купоросное масло, после чего температуру снова поднимают до  $90^{\circ}$  и выдерживают на этом уровне в течение двух часов.

По окончании гидролиза раствор охлаждают до  $50-60^{\circ}$  и нейтрализуют 40% раствором щелочи до слабокислой реакции на бумажку конго.

## 2. Получение фенилметилпиразолона (рис. 64)

1) Конденсация фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром (получение фенилгидразона). Кислый раствор сульфата фенилгидразина передают в реакционный аппарат, охлаждают до  $50-60^{\circ}$  и осторожно, при помешивании, прибавляют к нему соды до бурого окрашивания бумажки конго.

Полученный раствор охлаждают до  $25-30^{\circ}$  и постепенно, при размешивании, прибавляют к нему рассчитанное количество ацетоуксусного эфира, все время контролируя реакцию раствора, которая должна оставаться нейтральной. В противном случае добавляют раствор щелочи.

После добавления ацетоуксусного эфира реакционную массу перемешивают в течение двух часов, причем полученный фенилгидразон всплывает в виде масла.

О конце конденсации судят по анализу нижнего водного слоя, в котором должно оставаться минимальное количество фенилгидразина. В противном случае добавляют ацетоуксусный эфир. По окончании конденсации нижний водный слой, содержащий все загрязнения, сливают в трап.

2) Циклизация фенилгидразона ацетоуксусного эфира (получение фенилметилпиразолона). К оставшемуся в аппарате гидразону добавляют воду и смесь нагревают до  $100^{\circ}$  в течение 3 часов. Конец процесса определяют пробой на кристаллизацию, которая должна быть полной. Тогда расплавленную реакционную массу передают в кристаллизатор с предварительно залитой в него водой. Закристаллизовавшийся фенилметилпиразолон отфуговывают и промывают.

## 3. Метилирование фенилметилпиразолона (рис. 65).

Влажный фенилметилпиразолон расплавляют в аппарате с электронагревом и нагревают затем до  $150^{\circ}$ ; после испарения воды к нему приба-



влияют метиловый эфир бензолсульфокислоты. При этом происходит сильное саморазогревание реакционной массы с повышением температуры до  $200^{\circ}$ .

Когда вся масса несколько остынет, ее выливают в кристаллизатор с водой и охлаждают при размешивании.

Закристаллизовавшийся бензолсульфонат антипирина отфуговывают и промывают. Фильтрат сливают в трап.

#### 4. Получение технического пирамидона

1) Нитрозирование бензолсульфоната антипирина (получение нитрозоантипирина). Бензолсульфонат антипирина размешивают с водой и к полученной суспензии доба-

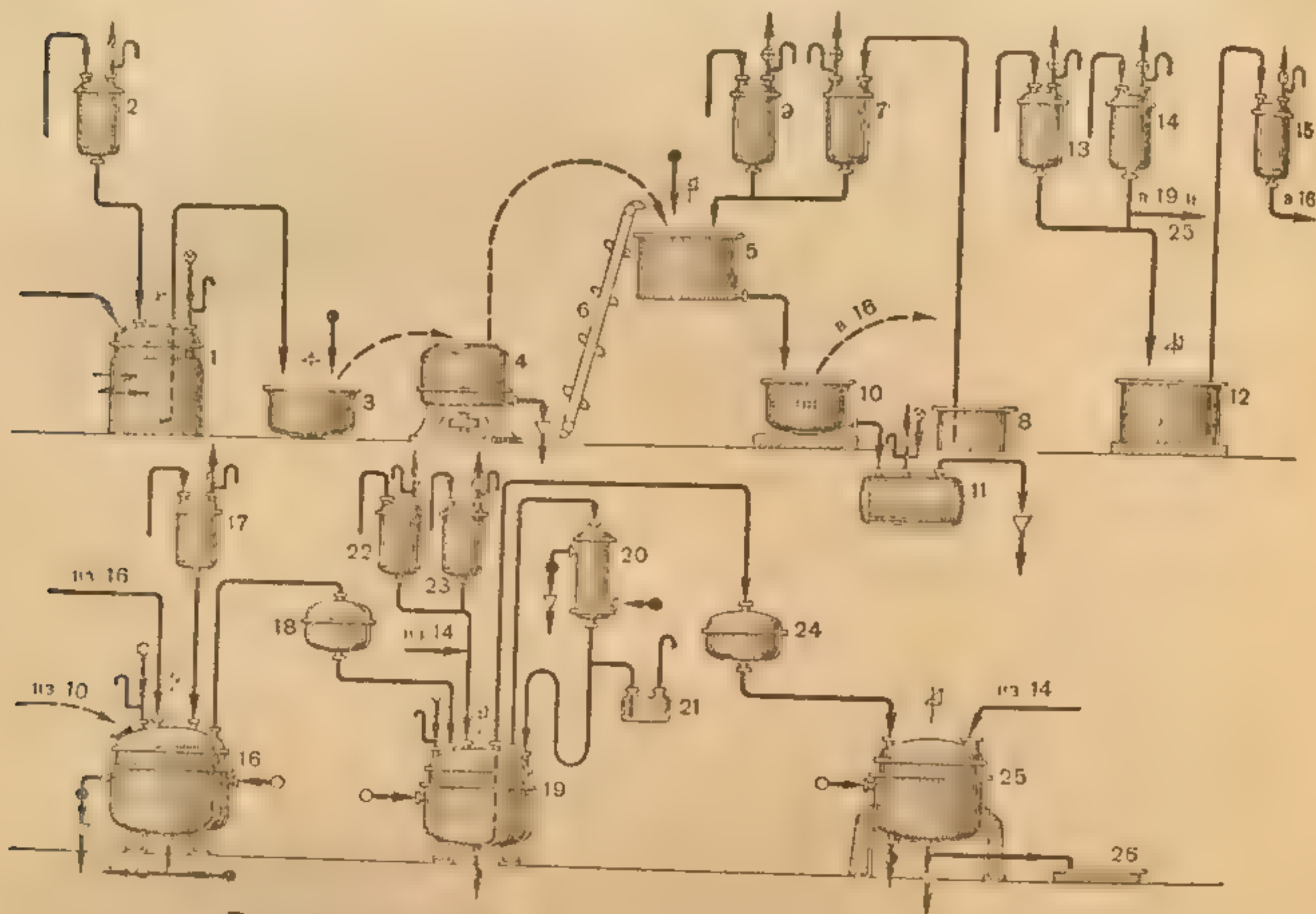


Рис. 65. Схема производства технического пирамидона.

1—аппарат для метилирования; 2—мерник для метилового эфира бензолсульфокислоты; 3—кристаллизатор; 4—центрифуга; 5—нитрозатор; 6—элеватор для льда; 7—мерник для раствора нитрита; 8—бачок для растворения нитрита; 9—мерник для соляной кислоты; 10—нитч-фильтр; 11—монтаж; 12—чан для приготовления сульфитно-бисульфитной смеси; 13—мерник для бисульфита; 14—мерник для раствора щелочи; 15—мерник для сульфитно-бисульфитной смеси; 16—редуктор; 17—мерник для серной кислоты; 18—друк-фильтр; 19—метилатор; 20—обратный холодильник; 21—контрольная склянка; 22—мерник для муравьиной кислоты; 23—мерник для формалина; 24—друк-фильтр; 25—выделитель; 26—противень для пирамидона.

влияют лед для снижения температуры до  $2-3^{\circ}$ . Затем постепенно добавляют 30% раствор нитрита натрия, контролируя течение реакции пробой на бумажку конго и иодкрахмальную (температура  $+1^{\circ}$ ). Под конец нитрози-рования кислотность раствора исчезает и ее восстанавливают добавлением соляной кислоты.

Полученное изумруднозеленого цвета нитрозосоединение отфильтровывают и промывают. Фильтрат спускают в трап.

2) Восстановление нитрозоантипирина (получение аминоантипирина). В чан заливают раствор бисульфита щелочи. Затем к сульфитно-бисульфитному раствору при охлаждении водой через змеевик постепенно добавляют нитрозоантипирин (при температуре  $18-20^{\circ}$ ). Масса постепенно приобретает желто-бурый цвет. После

преципитации герметизируют  
ва мех. тарой) до  $80^{\circ}$  и охлаждают  
После этого добавляют  
на 2 часа при  $90^{\circ}$ . За это время  
гиза. По окончании восстановления  
кислот. реакции на конго и п  
метилирования.  
3) Метилирование  
ние технического  
до нейтрализуют содой, пр

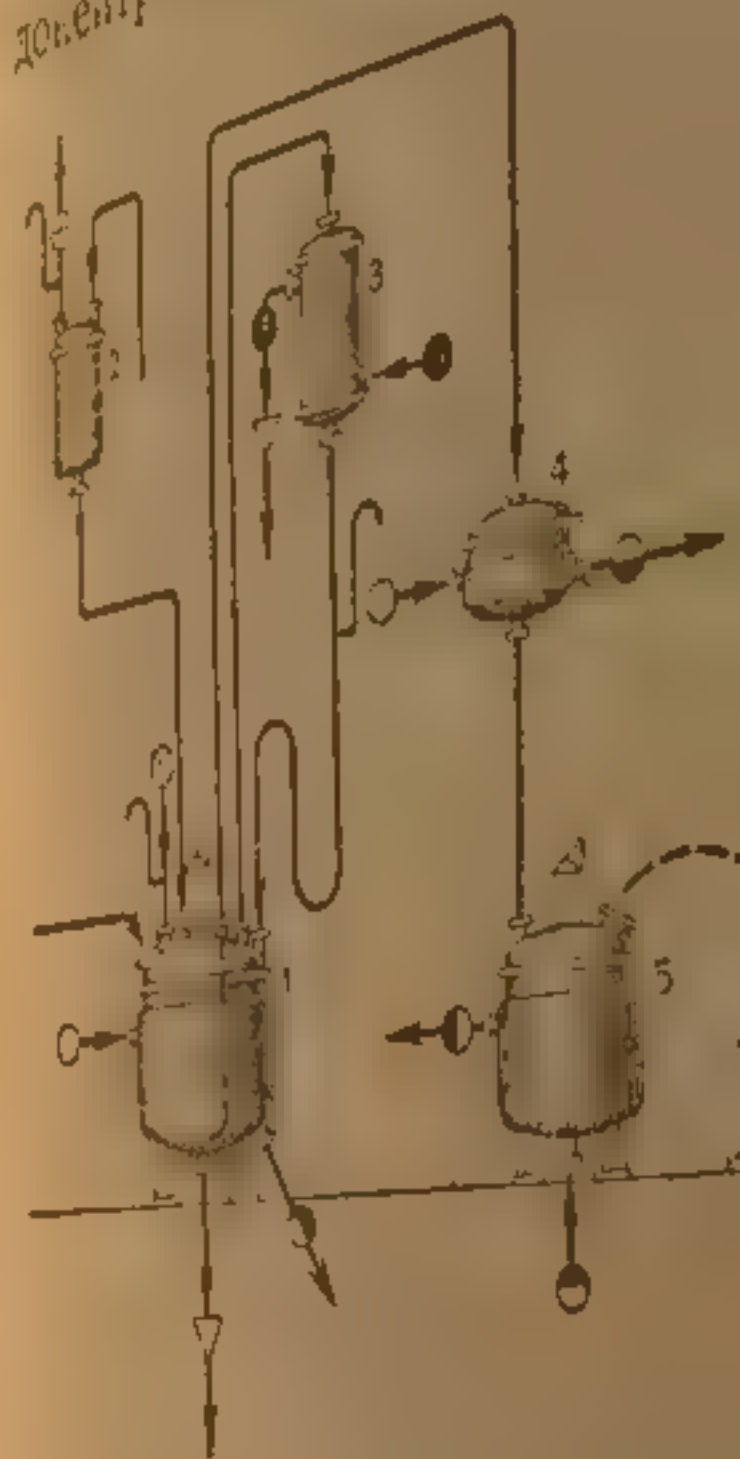


Рис. 66. Схема

1—кристаллизатор; 2—мерник  
4—центрифуга; 5—кристаллизатор  
1—кристаллизатор; 13—центрифуга.

взвешивают до  $95^{\circ}$ , после чего по-  
раствор формалина. Происхо-  
и температурности прохождения  
о ходе процесса.

По окончании метилирова-  
рования уголь и передавли-  
сбрасывают сухой содой д

При этом пирамидон вспл

черпаком и выливают на пр

Водный маточник слива

5. Получение п

1) Первая спирт

освобождения застывшего п

его растворяют при нагре

удельный вес  $0,789$ , темпе

сля: верхний—спиртовой

стабилизатор, и нижний во

Закристаллизовавшийся

вают и промывают водой.



трехчасового перемешивания на холоду температуру повышают (нагреванием паром) до 80° и выдерживают при этой температуре 1 час.

После этого добавляют купоросного масла и проводят гидролиз в течение 2 часов при 90°. За это время происходит полное удаление сернистого газа.

По окончании восстановления раствор нейтрализуют щелочью до слабокислой реакции на конго и перекачивают через друк-фильтр в аппарат для метилирования.

3) Метилирование аминокантипина (получение технического пирамидона). Раствор аминокантипина донейтрализуют содой, прибавляют к нему муравьиной кислоты и нагре-

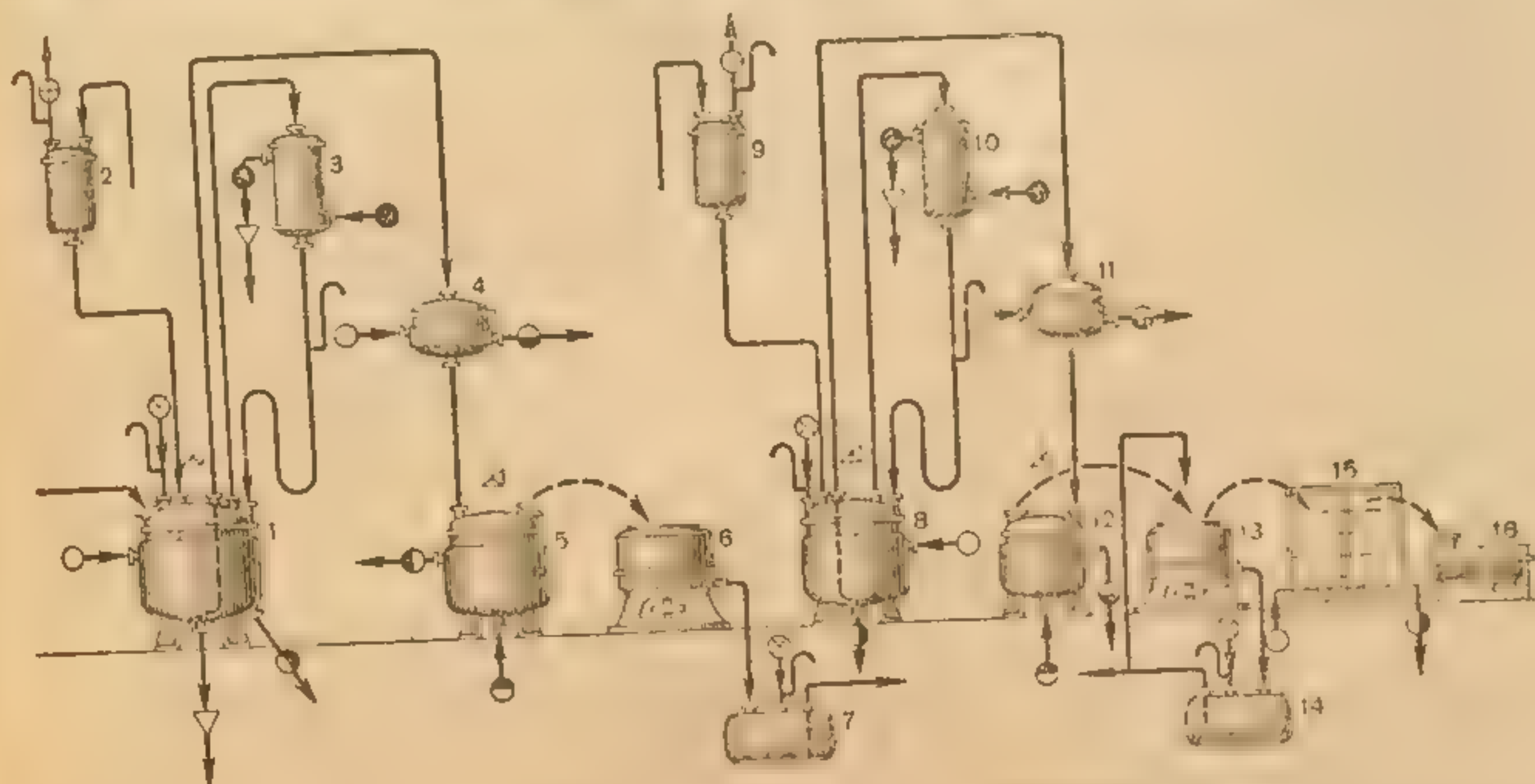


Рис. 66. Схема очистки технического пирамидона.

1—перекристаллизатор; 2—мерник для изопропилового спирта; 3—обратный холодильник; 4—друк-фильтр; 5—кристаллизатор; 6—центрифуга; 7—приемник для маточника; 8—пере-  
ник; 9—мерник для этилового спирта; 10—обратный холодильник; 11—друк-фильтр; 12—кристаллизатор; 13—центрифуга; 14—приемник для спиртового маточника; 15—сушилка; 16—сеялка.

вают до 95°, после чего постепенно в течение 3—4 часов прибавляют 40% раствор формалина. Происходит бурное выделение углекислого газа, по интенсивности прохождения которого через промывную склянку судят о ходе процесса.

По окончании метилирования к реакционной массе добавляют активированный уголь и перекачивают ее через друк-фильтр в котел, где затем обрабатывают сухой содой до щелочной реакции на фенолфталеин.

При этом пирамидон всплывает в расплавленном состоянии, его снимают черпаком и выливают на противни, где он застывает.

Водный маточник сливают в трап.

5. Получение пирамидона - ф а б р и к а т а (рис. 66)

1) Первая спиртовая перекристаллизация. Для освобождения застывшего пирамидона от основной массы примесей и воды его растворяют при нагревании в изопропиловом спирте ( $\text{CH}_3 > \text{CHOH}$ ; удельный вес 0,789, температура кипения 82°). При этом получается два слоя: верхний—спиртовой раствор пирамидона, который передают в кристаллизатор, и нижний водный раствор солей, который сливают в трап. Закристаллизовавшийся из спиртового раствора пирамидон отфуговывают и промывают водой.



Спиртовой фильтрат идет на упаривание для выделения остатка пирамидона и регенерацию спирта.

2) Вторая спиртовая перекристаллизация. Вторую перекристаллизацию производят из этилового спирта или из спиртового маточника от третьей перекристаллизации с применением активированного угля, который отфильтровывают на друк-филт্রে.

Закристаллизовавшийся пирамидон отфуговывают и промывают водой.

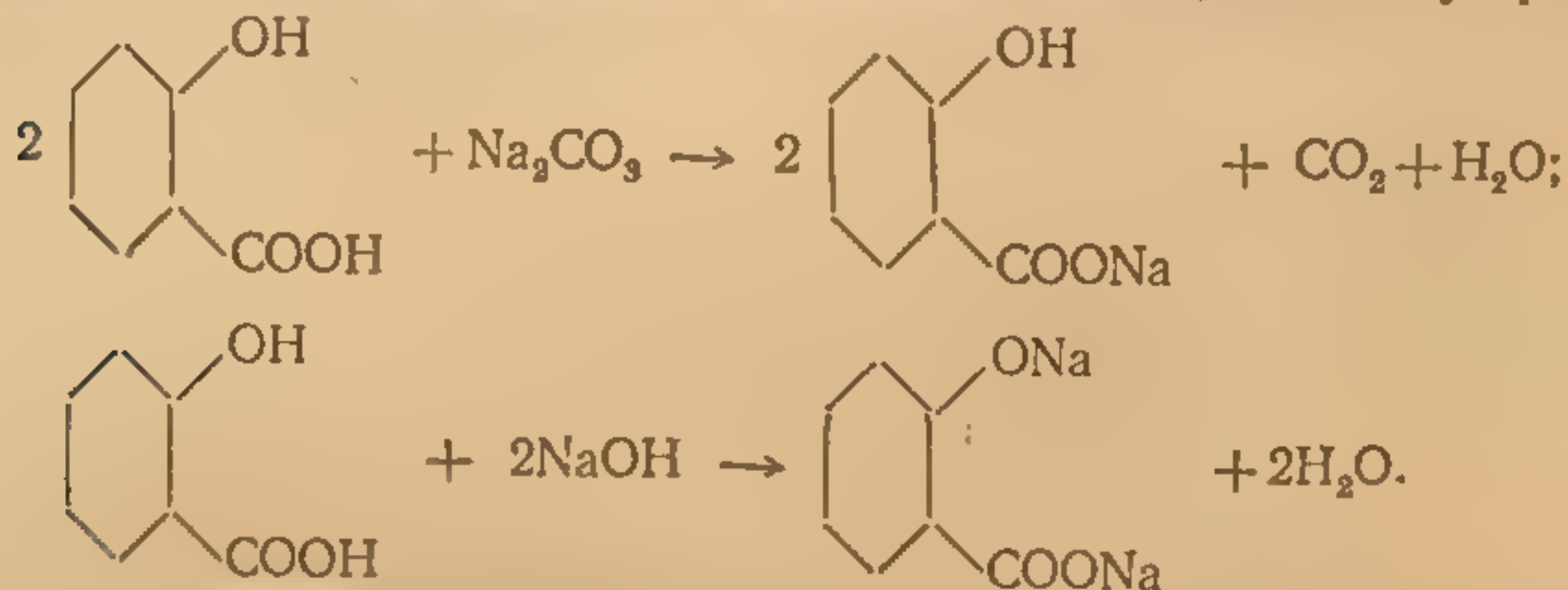
Спиртовой маточник идет на обычную переработку для извлечения содержащегося в нем пирамидона и для регенерации спирта.

3) Третья спиртовая перекристаллизация. Третья перекристаллизация проводится так же, как и вторая.

Спиртовой маточник используют для второй перекристаллизации, промывные воды идут на промывку вторых кристаллов.

4) Сушка пирамидона-фабриката. Пирамидон сушат при 50—60° в течение 5—6 часов. Сухой пирамидон-фабрикат измельчают, просеивают, фасуют и проверяют на чистоту.

§ 8. Салициловая кислота и ее производные. Салициловая, или орто-оксибензойная кислота (ГФ VIII, 22), представляет собой белые игольчатые кристаллы сладковато-кислого вкуса. Температура плавления 157—159,5°. Растворяется в 500 частях холодной и в 15 частях кипящей воды. Растворы имеют кислую на лакмус реакцию. При нейтрализации содой салициловая кислота дает среднюю соль, имеющую в растворе нейтральную реакцию. При нейтрализации салициловой кислоты щелочью образуется основная соль, дающая вследствие гидролиза в растворе щелочную реакцию.



Свободная салициловая кислота и ее соли характерны тем, что окрашивают раствор хлорного железа в фиолетовый цвет (реакция на свободный фенольный гидроксил).

При осторожном нагревании салициловая кислота плавится и затем возгоняется без разложения, при быстром нагревании разлагается с выделением фенола и углекислого газа



При нагревании натриевой соли салициловой кислоты в открытом сосуде образуется фенолят и углекислый газ:



При нагревании образуются  $\text{OH}$  и  $\text{COONa}$

Сама салициловая кислота так как вызывает реакцию Являясь салицилатом для кожных заболеваний (дают) Производные салициловой кислоты

Натриевая соль салициловой кислоты и ее метилэтер уксуснокислоты (салицилат) (см. главу VII).

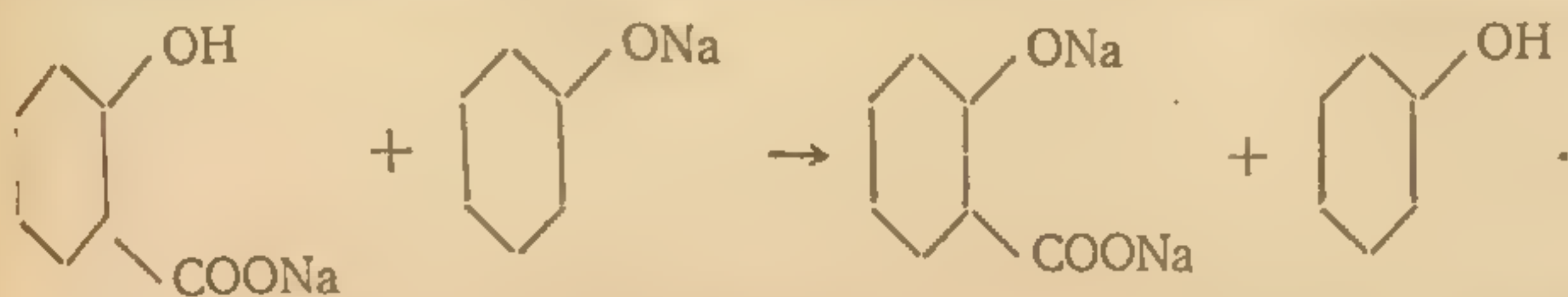
Уксуснокислотный эфир салициловой кислоты, или аспирин, обладает следующими свойствами.

(Получение салицилатов, § 6.)

§ 9. Аспирин и его производные (ГФ VIII, 72), представляет собой белые кристаллы, температура плавления 133—136°, слабо растворима в воде и в 5 частях спирта. Водные растворы слабокислые и углекислотные. Содержит свободную салициловую кислоту. Аспирин обладает анальгетическими свойствами и является салицилатом. Как видно из формулы, в водном растворе салициловой кислоты. Таким образом, салицилат обладает следующими свойствами:



При нагревании натриевой соли салициловой кислоты с фенолятом образуется динатриевая соль салициловой кислоты и свободный фенол:



Сама салициловая кислота для внутреннего приема мало пригодна, так как вызывает раздражение в пищеводе и желудке.

Являясь сильным антисептиком, она применяется главным образом для консервирования (интересно, что соли ее этим свойством не обладают).

Производные салициловой кислоты имеют разнообразное медицинское применение.

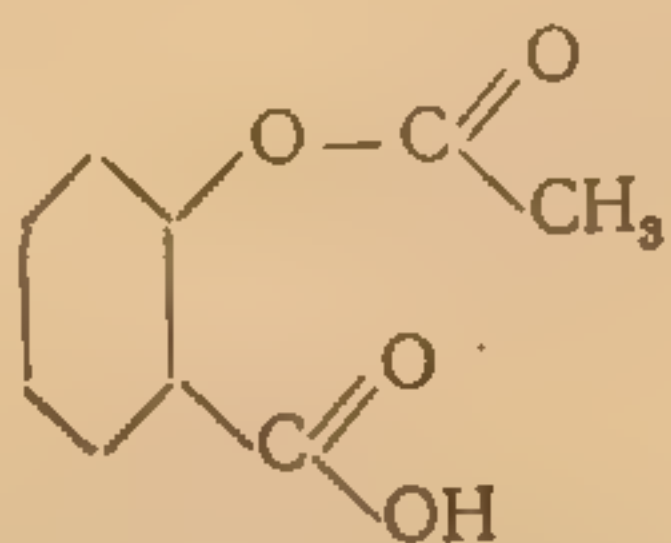
Натриевая соль салициловой кислоты (ГФ VIII, 384) при приеме внутрь и ее метиловый эфир (ГФ VIII, 359), представляющий собой жидкость, употребляемую лишь наружно, оказывают противоревматическое и противовоспалительное действие.

Эфир салициловой кислоты и фенола—салол—является антисептиком (см. главу VII).

Уксуснокислый эфир салициловой кислоты, ацетилсалициловая кислота, или аспирин, обладает жаропонижающими и анальгетическими свойствами.

(Получение салициловой кислоты—см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 6.)

§ 9. Аспирин и его получение. Аспирин, или ацетилсалициловая кислота (ГФ VIII, 72),



представляет собой белые игольчатые кристаллы с температурой плавления 133—136°, слабокислого запаха и вкуса, растворимые в 300 частях воды и в 5 частях спирта.

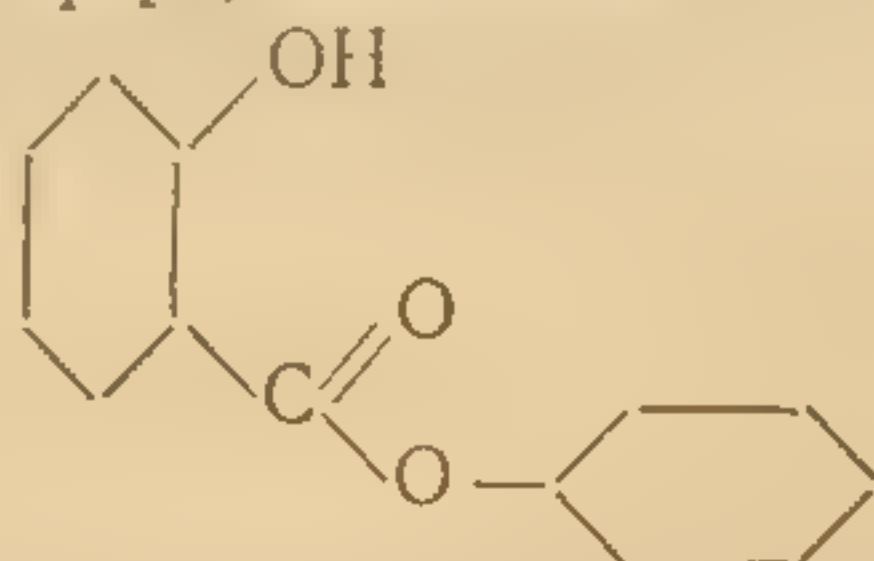
Водные растворы имеют кислую реакцию. Аспирин легко растворяется в едких и углекислых щелочах, поскольку он имеет свободную карбоксильную группу, но не дает окрашивания с хлорным железом, так как не содержит свободного фенольного гидроксила.

Аспирин обладает жаропонижающими свойствами и вместе с тем действует анальгетически, т. е. болеутоляюще, и по своей доступности и дешевизне является очень употребительным средством, хотя в отличие от пирамидона и оказывает побочное действие на сердце и почки.

Как видно из формулы строения, аспирин представляет собой салициловую кислоту, в которой фенольный гидроксил этерифицирован уксусной кислотой. Таким образом, аспирин—это сложный эфир. В аспирине токсические свойства салициловой кислоты совершенно исчезают.

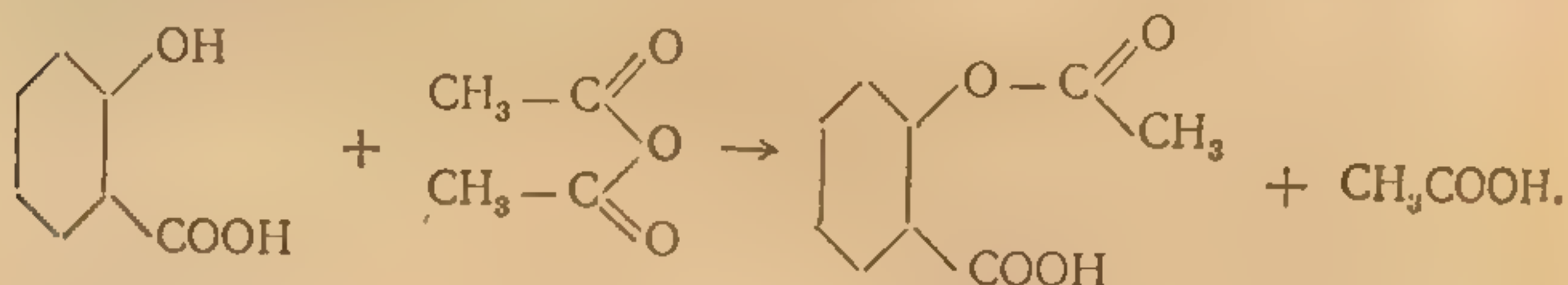


Совершенно такой же эффект достигается при использовании салициловой кислоты в качестве этерифицирующего средства при получении, например, фенилсалицилового эфира, называемого салолом:



Здесь в образовании сложного эфира участвует карбоксильная группа салициловой кислоты и гидроксил фенола, причем токсические свойства обоих компонентов исчезают, несмотря на наличие свободного фенольного гидроксила, обнаруживаемого по фиолетовому окрашиванию с хлорным железом (см. «Принцип Ненского», часть I, Ацилирование, § 3).

Аспирин получают из сублимированной салициловой кислоты действием уксусного ангидрида (см. часть I, Ацилирование, § 12). Уравнение реакции имеет вид:



Процесс (рис. 67) протекает при умеренном нагревании раствора салициловой кислоты в уксусном ангидриде в аппарате из алюминия или нержавеющей стали в течение 2—3 часов, после чего производят анализ пробы на содержание неацетилированной салициловой кислоты. Этот анализ выполняют колориметрическим методом с хлорным железом, дающим окрашивание лишь со свободным фенольным гидроксидом. При снижении содержания свободной салициловой кислоты до нормы аппарат медленно охлаждают, причем аспирин кристаллизуется и реакционная масса сильно загустевает. Для разжижения массы к ней добавляют маточник от предыдущей

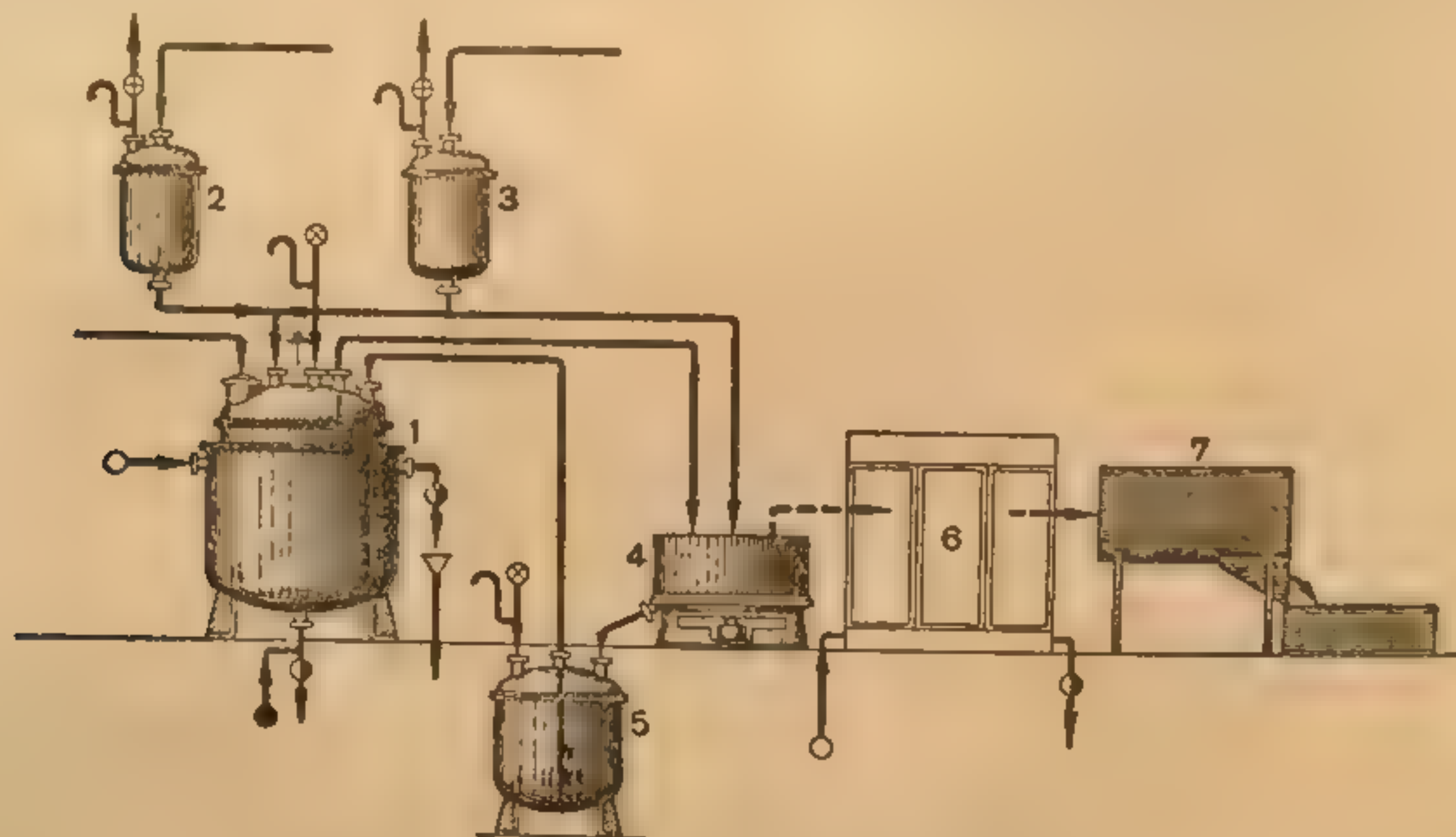
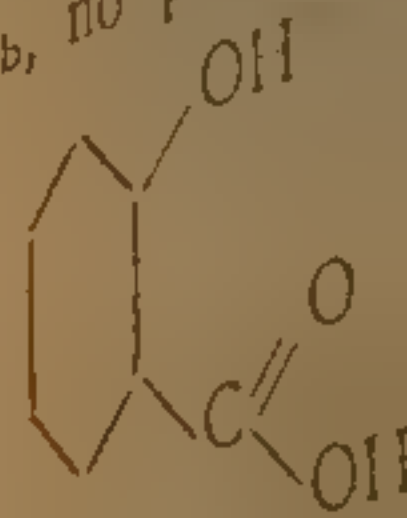


Рис. 67. Схема производства аспирина.

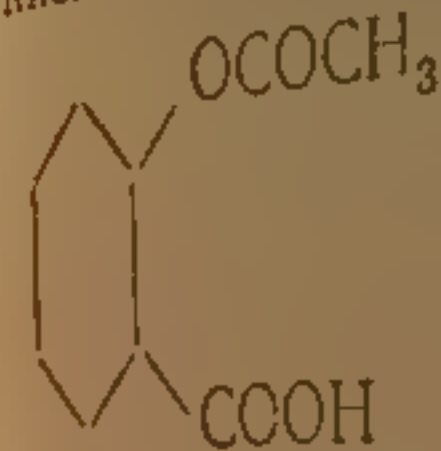
1—ацетилятор; 2—мерник для уксусного ангидрида; 3—мерник для уксусной кислоты; 4—центрифуга; 5—приемник маточника; 6—сушилка; 7—сеялка.

вещи в течение 2—3 часов, после чего производят анализ пробы на содержание неацетилированной салициловой кислоты. Этот анализ выполняют колориметрическим методом с хлорным железом, дающим окрашивание лишь со свободным фенольным гидроксидом. При снижении содержания свободной салициловой кислоты до нормы аппарат медленно охлаждают, причем аспирин кристаллизуется и реакционная масса сильно загустевает. Для разжижения массы к ней добавляют маточник от предыдущей

загрузки. По...  
фугат, ст...  
султ, пасс...  
По мере...  
ль, в нем густе...  
идет густеть, гр...  
дукты образуют...  
кислот, которые...  
ряда дают сла...  
другой. Получае...  
саль, по реакци...



Точно такая же...  
и аспирином, в...  
кислота, или ацес...



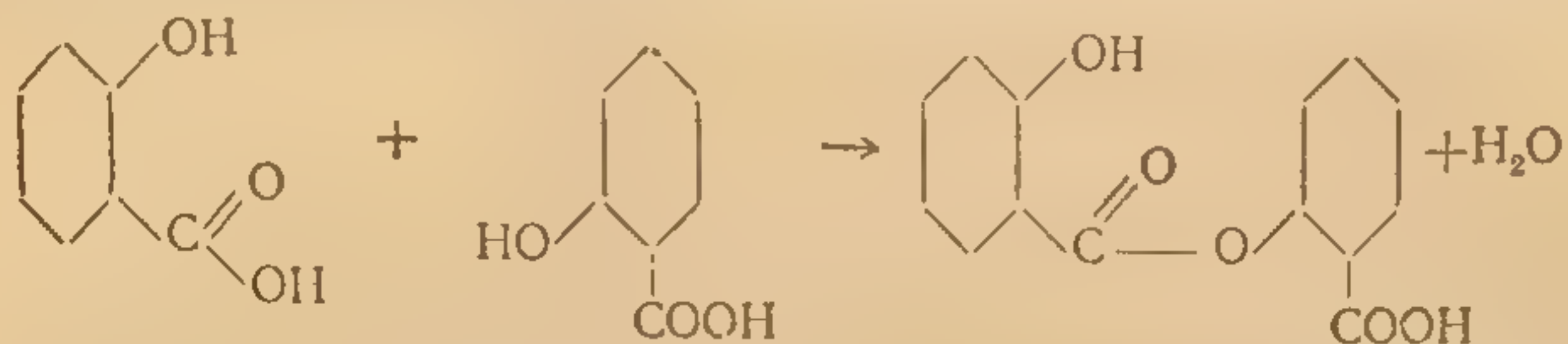
Ацесал (ГФ...  
применяется в к...  
ского средства.

1. Какие веще...
- ков характер их дей...
2. К каким кл...
3. Что такое...
4. Как получа...
5. Что такое...
6. Как плуча...
7. Что такое...
8. Каково стр...
9. Как востр...
10. Как вы с...
11. Какова с...
12. Как плуч...
13. Как пол...
14. В каких...
15. Каковы д...
16. Как посл...
17. Каковы...
18. Какова с...
19. Каков х...
20. Опште...
21. Что тако...
22. Что тако...
23. Каковы...

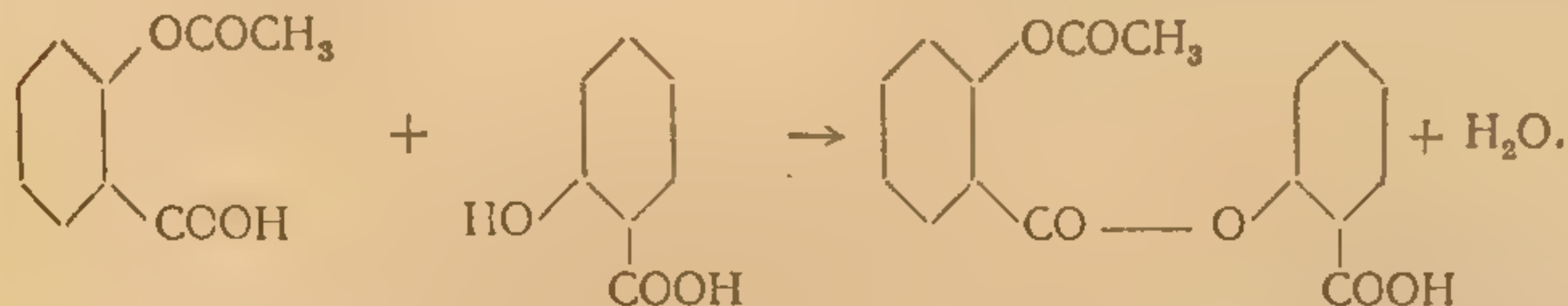


загрузки. По окончании процесса кристаллизации полученные кристаллы фугуют, отмывают уксусной кислотой от примеси салициловой кислоты, сушат, просеивают и подвергают анализу.

По мере оборачиваемости маточника, добавляемого при кристаллизации, в нем постепенно накапливаются побочные продукты реакции, он начинает густеть, превращаясь в так называемую «густышку». Эти побочные продукты образуются в результате взаимодействия двух молекул салициловой кислоты, которые под влиянием водоотнимающего действия уксусного ангидрида дают сложный эфир за счет гидроксильной группы одной молекулы и карбоксильной группы другой. Получается салицилосалициловая кислота, так называемый диплосаль, по реакции:



Точно такая же реакция имеет место и между салициловой кислотой и аспирином, в результате чего образуется салицилоацетилсалициловая кислота, или ацесал:



Ацесал (ГФ VIII, 1), являющийся ацетилированным диплосалем, применяется в качестве антипиретика, анальгетика и противоревматического средства.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Какие вещества называются жаропонижающими, или антипиретическими, и каков характер их действия на больной организм.
2. К каким классам органических соединений относятся антипиретики.
3. Что такое антифебрин и каковы его свойства.
4. Как получается антифебрин.
5. Что такое фенацетин и каковы его свойства.
6. Как получается фенацетин.
7. Что такое пиразолон и какова его формула строения.
8. Каково строение фенилметилпиразолона.
9. Каково строение антипирина, пирамидона и анальгина.
10. Каковы свойства антипирина.
11. Какова схема синтеза антипирина из анилина.
12. Как получается фенилгидразин.
13. Как получается фенилметилпиразолон и каковы его свойства.
14. В каких условиях получается фенилметилэтоксипиразол.
15. Каковы десмотропные формы фенилметилпиразолона.
16. Как получается антипирин из фенилметилпиразолона.
17. Каковы свойства пирамидона.
18. Какова схема получения пирамидона из сульфоната антипирина.
19. Каков химизм каждой стадии производства пирамидона.
20. Опишите производство пирамидона.
21. Что такое салициловая кислота и каковы ее свойства.
22. Что такое аспирин, каковы его свойства и получение.
23. Каковы побочные продукты производства аспирина.



## ГЛАВА V

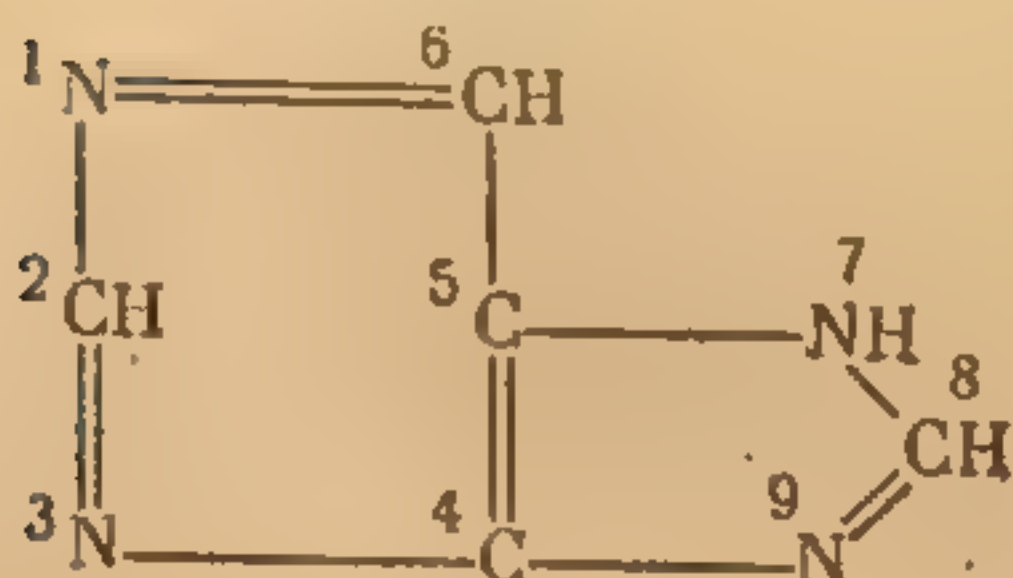
### ВОЗБУЖДАЮЩИЕ И СЕРДЕЧНЫЕ СРЕДСТВА

§ 1. Действие возбуждающих средств. Возбуждающими называются лекарственные препараты, повышающие жизнедеятельность организма.

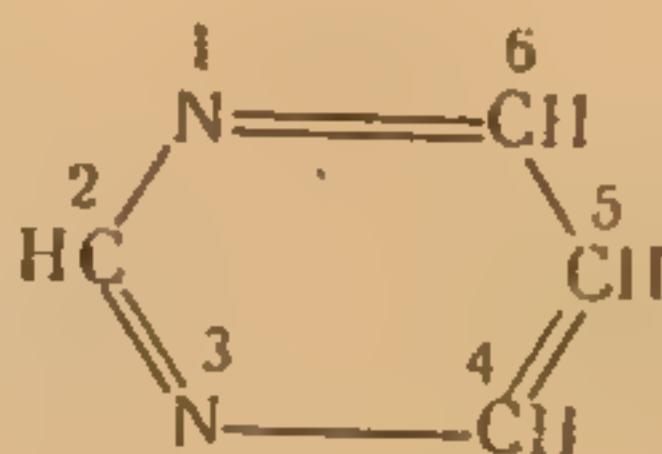
Те из них, которые действуют специфически лишь на сердечную деятельность, не затрагивая центральной нервной системы, почек и т. д., носят название сердечных средств.

К возбуждающим лекарственным препаратам относится ряд веществ, имеющих совершенно различное химическое строение, например, кофеин, камфора, сердечные гликозиды.

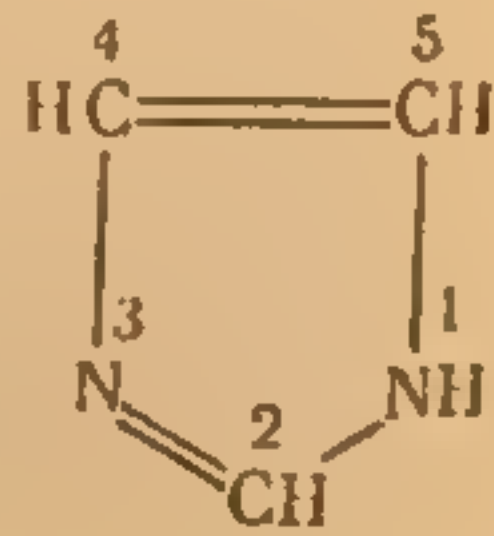
§ 2. Кофеин и другие алкалоиды пуриновой группы. Кофеин и сопутствующие ему природные алкалоиды—теобромин и теofilлин, содержащиеся в бобах кофе и какао и листьях чая, принадлежат к производным своеобразного бициклического соединения—пурина. Составляющий пурин шестичленный цикл, повторяющий строение барбитуровой кислоты, носит название пиримидинового. Пятичленный цикл называется имидазольным.



Пурин

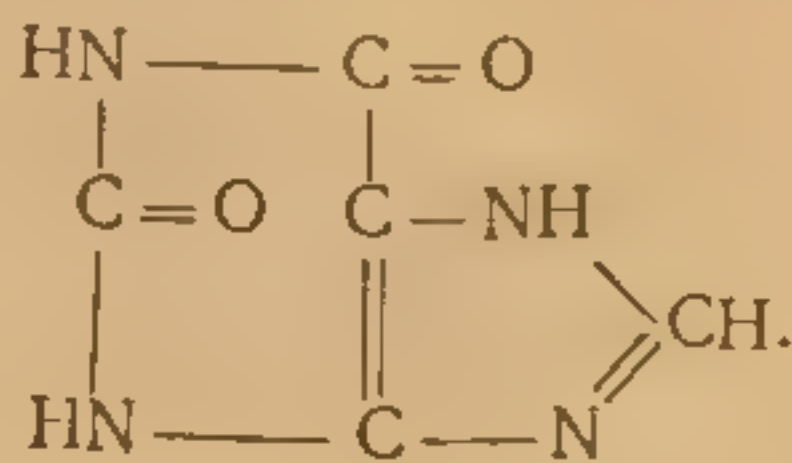


Пиримидин



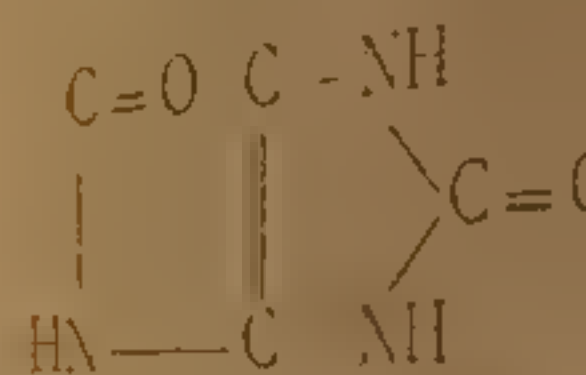
Имидазол

Кофеин, теобромин и теofilлин являются непосредственными метилированными производными кислородсодержащего вещества пуриновой группы, а именно 2,6-диоксипурина, или ксантина:



Эти алкалоиды...  
 $CH_3-N-C=O$   
 $CO-C-N$   
 $CH_3-N-C-N$   
 Теобромин, кофеин, теofilлин

Сюда же относится и теofilлин, называемый теобромин.



Ч. 2, 6, 8-три ксантина

Из всех этих алкалоидов

содержащими средствами; теofilлин

как диуретическое (мочегонное)

Кофеин и метилкофеин

сердечную деятельность, повы-

шают нервную систему,

Кофеин (ГФVIII, 12)

горького вкуса, кристал-

лизуется при 160°. Безводный

тает при 130-200° сублимируется

в 2 частях горячей. Хорошо

растворяется в воде, спирте

и негидролизующихся раство-

ра. Метилкофеин (ГФVI)

статическая, растворим в воде,

Хорошо растворим в воде,

Метилкофеин, п. 1, 2, 3

ствам вполне затекает в

дает прочных соединений

Метилкофеин и кофеин

Известно несколько ме-

получается полусинтетическим

то, некоторое количество

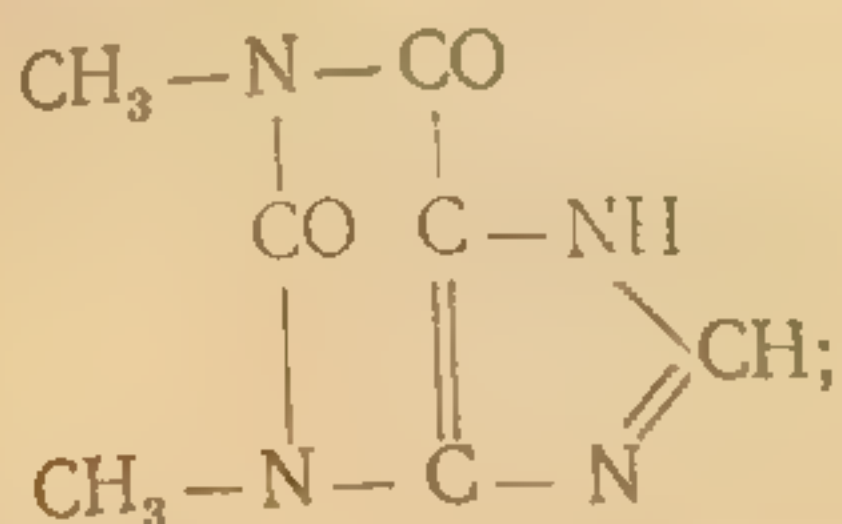
ного сырья, главным обра-

кофеина.

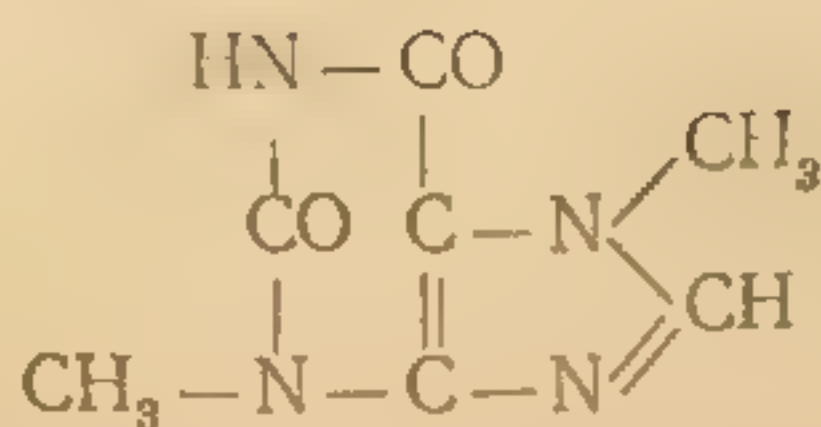
8. Химия и технология



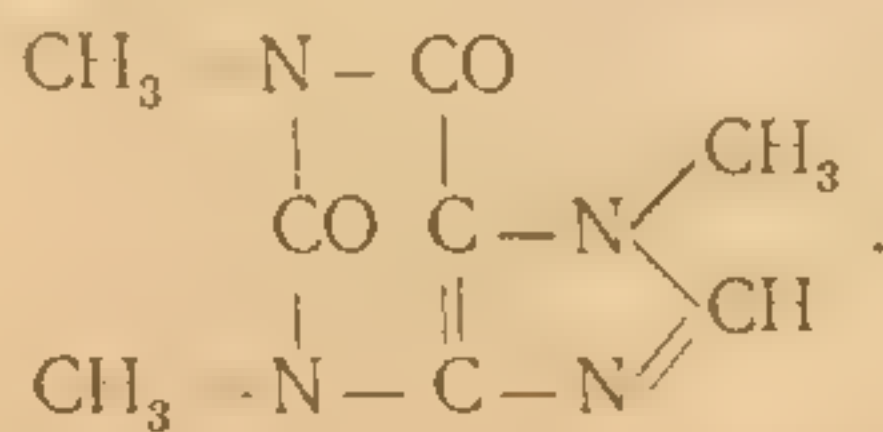
Эти алкалоиды имеют следующее строение:



Теofilлин, или 1,3-диметилксантин

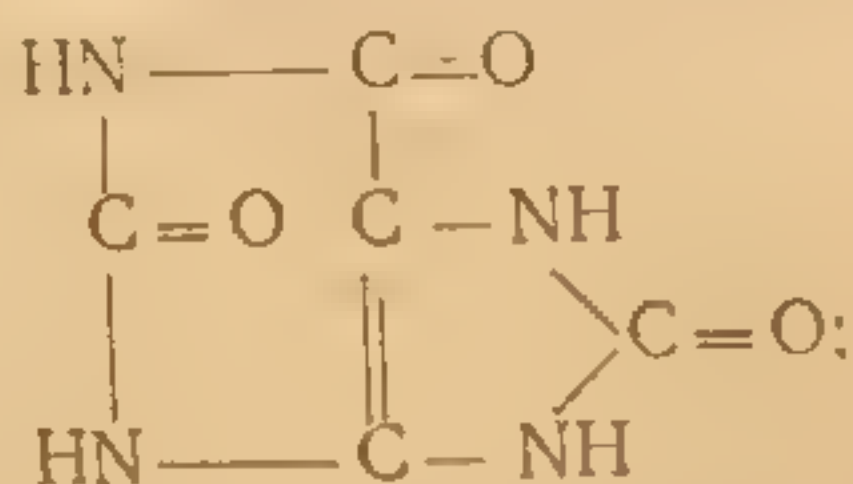


Теобромин, или 3,7-диметилксантин

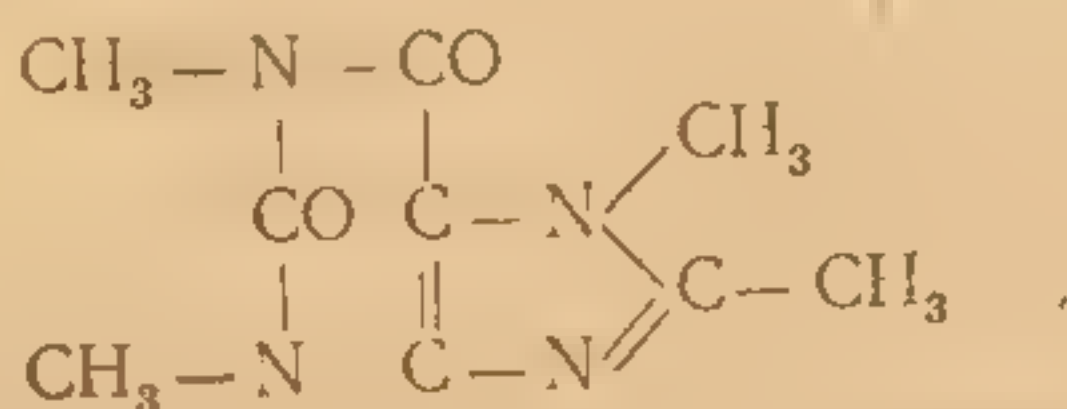


Кофеин, или 1,3,7-триметилксантин

Сюда же относится и искусственно получаемый полусинтезом из 2,6,8-триоксипурина, называемого мочево́й кислотой, метилкофеин:



Мочевая кислота, или 2,6,8-триоксипурин



8-Метилкофеин, или 1,2,7,8-тетраметилксантин

Из всех этих алкалоидов только кофеин и метилкофеин являются возбуждающими средствами; теofilлин (и теобромин) применяется в основном как диуретическое (мочегонное) и будет рассмотрен позднее.

Кофеин и метилкофеин в лечебных дозах регулируют и укрепляют сердечную деятельность, повышают кровяное давление и возбуждают центральную нервную систему, усиливая умственную работу.

Кофеин (ГФVIII, 126) представляет собой белые шелковистые иглы горьковатого вкуса, кристаллизующиеся с одной молекулой воды, которую теряют при 100°. Безводный кофеин плавится при 234—235°, при температуре 130—200° сублимируется. Растворим в 80 частях холодной воды и в 2 частях горячей. Хорошо растворим в органических растворителях.

Для инъекций кофеин применяется в виде хорошо растворимых в воде и негидролизующихся двойных солей с бензойнокислым (ГФVIII, 127) и салициловокислым (ГФVIII, 128) натрием.

Метилкофеин (ГФVIII, Первое дополнение, 22)—белый кристаллический порошок горького вкуса. Температура плавления 208—212°. Хорошо растворим в воде, плохо—в органических растворителях.

Метилкофеин по своим сердечно-сосудистым и диуретическим свойствам вполне заменяет кофеин, но неприменим для инъекций, так как не дает прочных соединений с солями органических кислот.

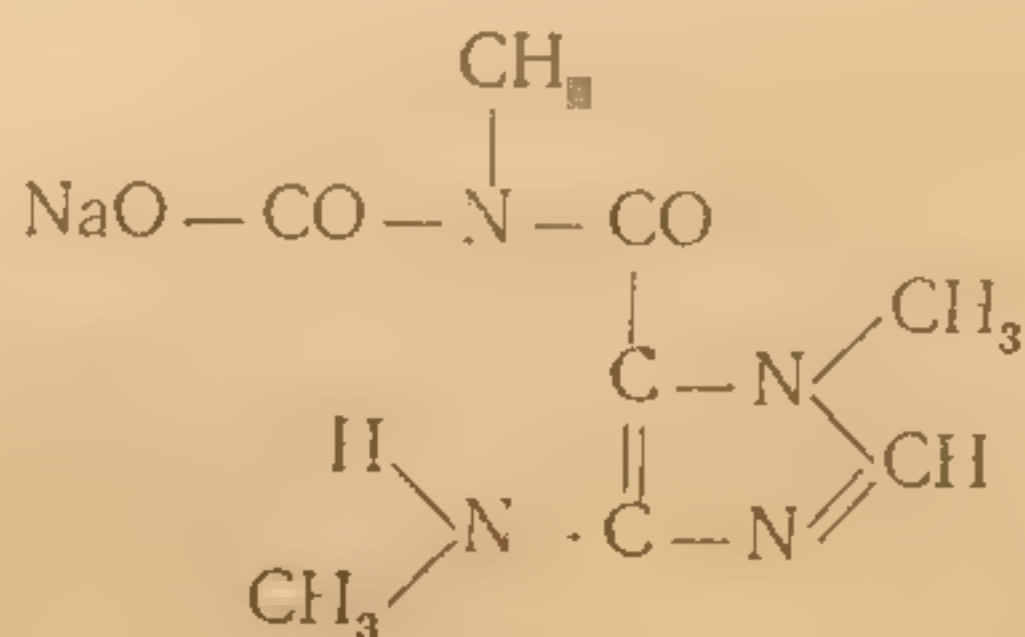
Метилкофеин получается полусинтезом из мочево́й кислоты.

Известно несколько методов синтеза кофеина, однако проще кофеин получается полусинтезом из мочево́й кислоты через метилкофеин. Кроме того, некоторое количество природного алкалоида добывается из растительного сырья, главным образом из чайной пыли, содержащей от 1 до 3% кофеина.

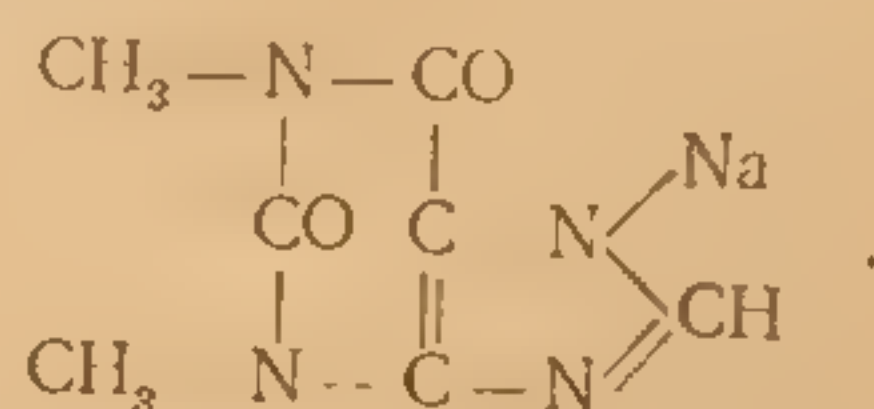


Для этого чайную пыль смешивают с гашеной известью, чтобы перевести алкалоиды из солей в свободные основания, и извлекают органическим растворителем—хлороформом или дихлорэтаном. Затем растворитель отгоняют и выпавший кофеин очищают перекристаллизацией из воды с применением активированного угля.

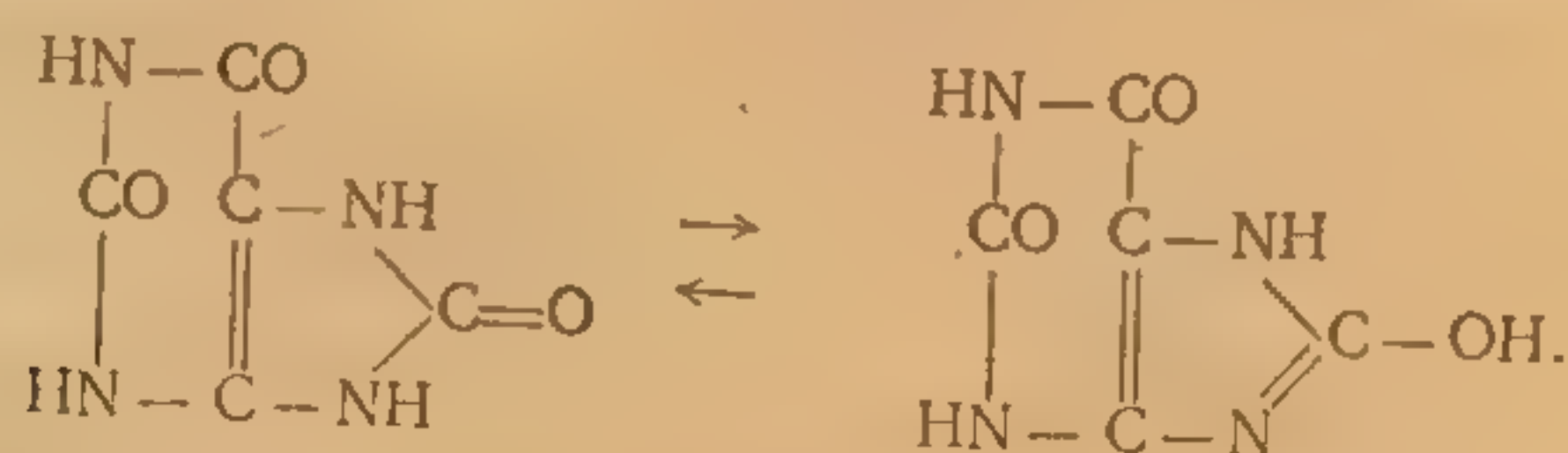
Природные алкалоиды пуриновой группы являются слабыми основаниями и не образуют устойчивых солей с кислотами. Щелочи при нагревании разрушают кофеин и переводят его в соль кислоты строения:



Теофиллин (и теобромин) дает с щелочью за счет подвижного атома водорода при азоте натриевую соль:



§ 3. Производство метилкофеина. Метилкофеин получается полусинтезом из природного 2,6,8-триоксипурина, или мочевой кислоты, обладающей кислотными свойствами вследствие таутомерного превращения в енольную (гидроксильную) форму:



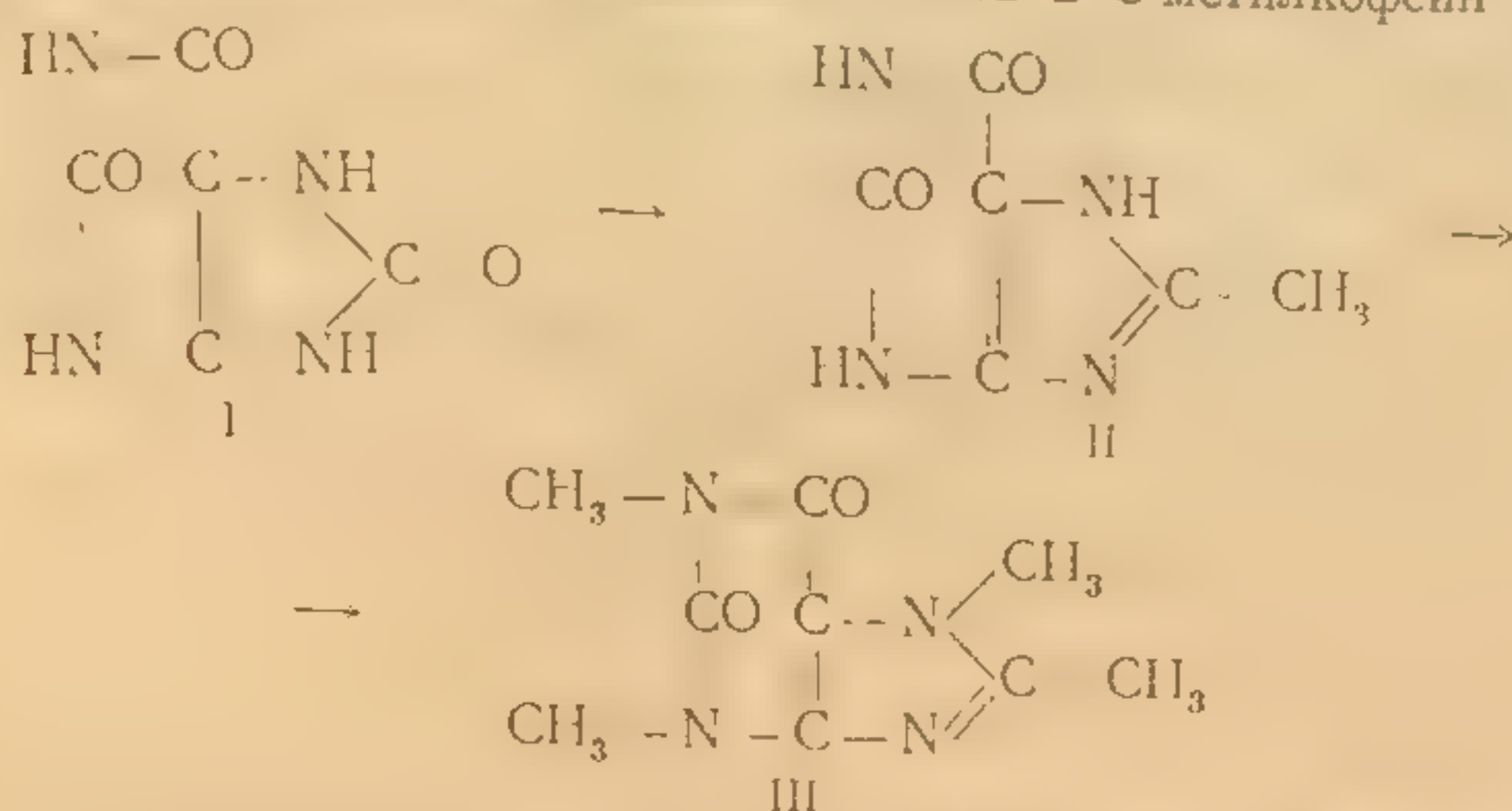
Мочевая кислота содержится в незначительном количестве в нормальной моче человека и млекопитающих и в больших количествах (до 25%)—в помете птиц и рептилий.

Добывают мочевую кислоту на птицефермах из куриного помета, который обрабатывают разбавленной щелочью. При этом образуется легко растворимая динатриевая соль мочевой кислоты ( $\text{C}_5\text{H}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Раствор фильтруют и подкисляют, причем мочевая кислота выпадает в виде мелкокристаллического порошка серо-коричневого цвета с содержанием около 90% чистого вещества и около 10% золы.

Производство метилкофеина состоит из двух химических стадий и стадии очистки технического продукта, а также из вспомогательной операции—переработки отработанного угля.



Первая стадия—превращение мочевой кислоты (I) в 8-метилксантин (II), вторая—метилирование 8-метилксантина в 8-метилкофеин (III):



1. Получение метилксантина (рис. 68). Замена атома кислорода при углероде мочевой кислоты в 8-м положении метильной группой достигается продолжительным нагреванием (до четырех суток) при 140°

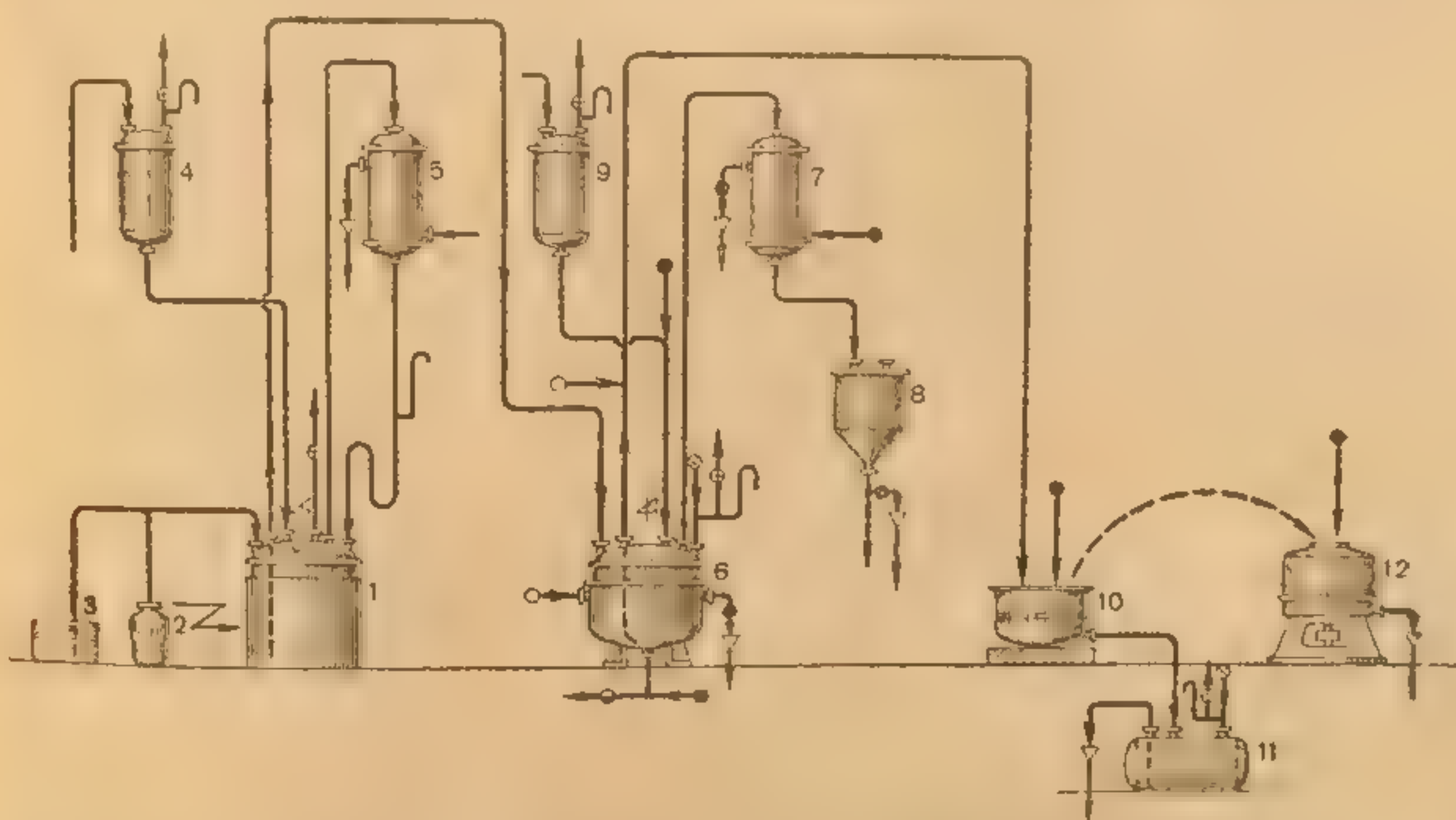
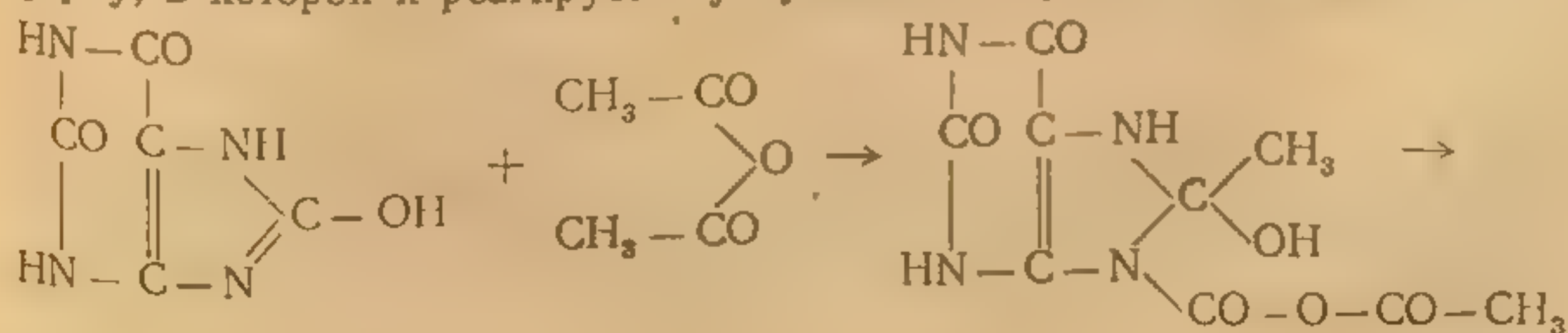


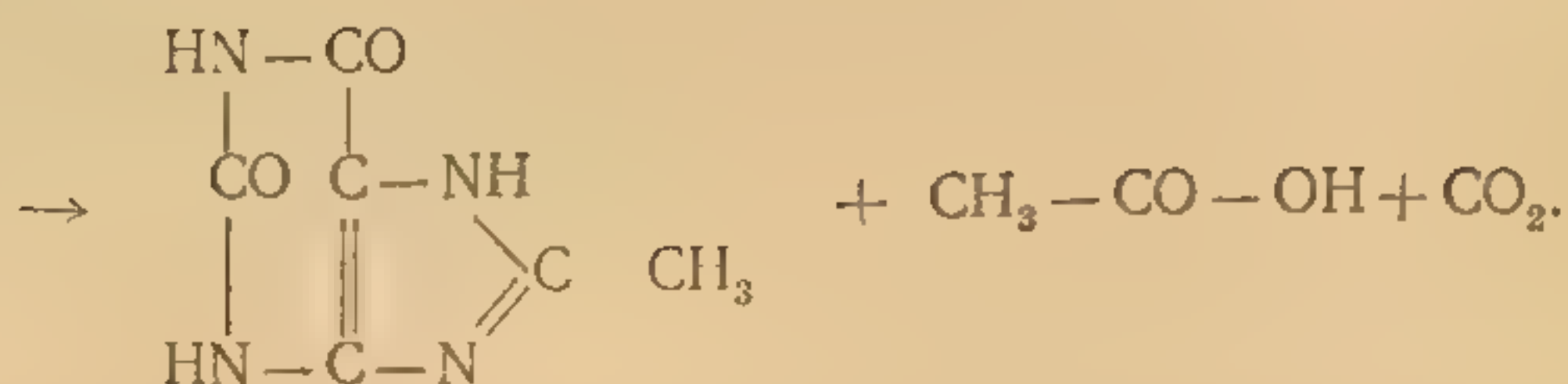
Рис. 68. Схема производства метилксантина.

1—реактор; 2—бутылка с уксусным ангидридом; 3—ящик с мочевой кислотой; 4—мерник для диметиланилина; 5—обратный холодильник; 6—аппарат для отгонки диметиланилина; 7—холодильник; 8—делительная воронка; 9—мерник для серной кислоты; 10—нутч-фильтр; 11—помпа; 12—центрифуга

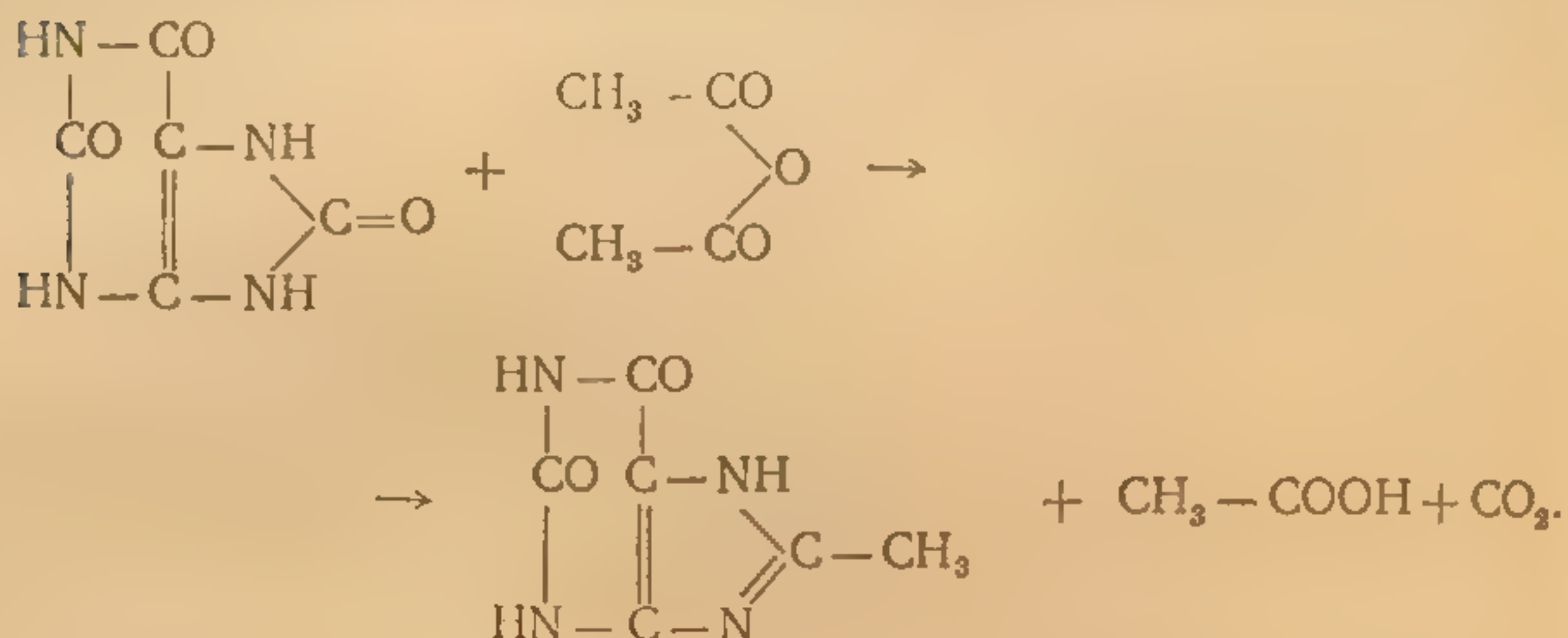
сухой мочевой кислоты с уксусным ангидридом в присутствии диметиланилина как катализатора. При этом мочевая кислота изомеризуется в енольную форму, в которой и реагирует с уксусным ангидридом по схеме:







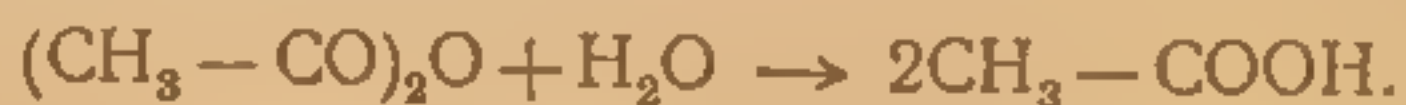
Общее уравнение реакции (неправильно называемой «ацелированием»):



Разложению промежуточного продукта с отщеплением уксусной кислоты способствует диметиланилин, образующий непрочную уксуснокислую соль.

Реакцию проводят при непрерывном перемешивании в аппарате из нержавеющей стали с электронагревом и обратным холодильником.

По окончании реакции массу передают в эмалированный аппарат для разложения, куда добавляют воду и затем пускают острый пар. При этом избыточный уксусный ангидрид превращается в уксусную кислоту:



Уксуснокислая соль диметиланилина гидролизуеться, и диметиланилин отгоняется с паром.

• Пары конденсируются в холодильнике, из которого конденсат поступает в делительную воронку, где отстаивается. Водный слой сливают в трап, а диметиланилин возвращают на производство.

После отгонки в реакционной массе остается еще некоторое количество диметиланилина. Для удаления его в виде растворимой соли к реакционной массе добавляют серной кислоты до кислой реакции на конго.

После этого выпавший метилксантин отфильтровывают на нутч-филтре (маточник и промывные воды спускают в трап), а затем отжимают на центрифуге и промывают водой до исчезновения кислой реакции.

2. Получение технического метилкофеина (рис. 69). Для введения в молекулу метилксантина трех метильных групп применяют диметилсульфат в щелочной среде (см. часть I, Алкилирование, § 5):

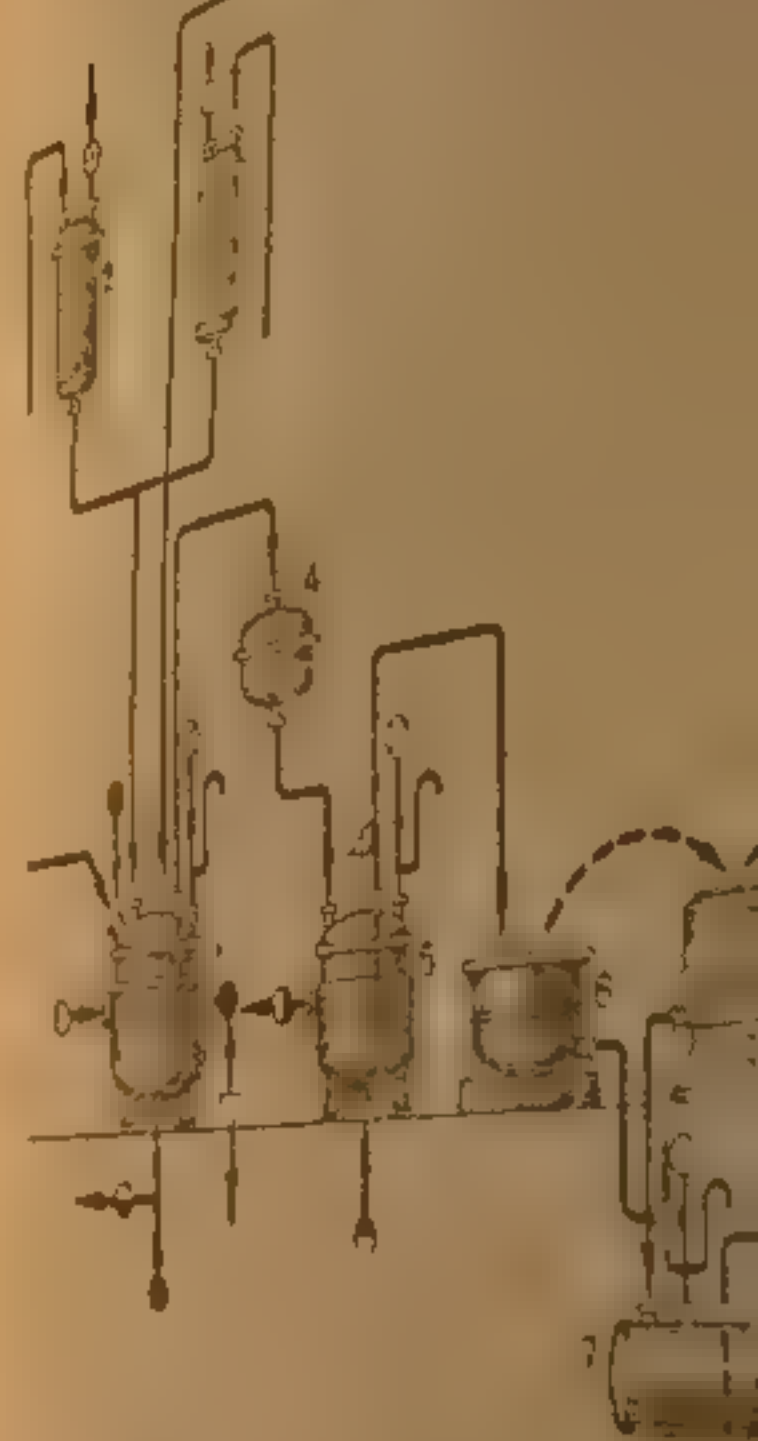
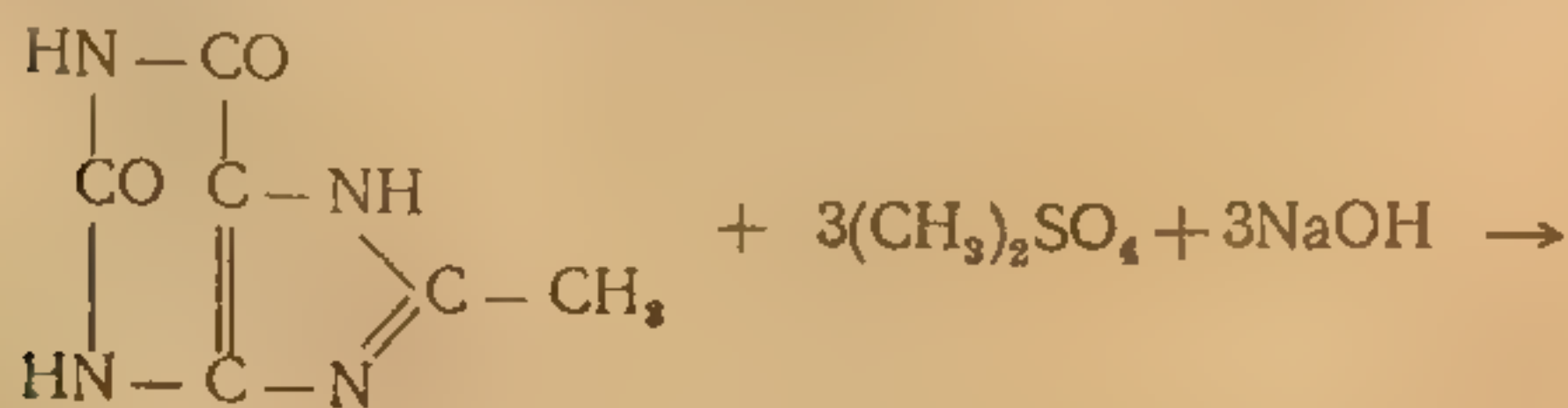
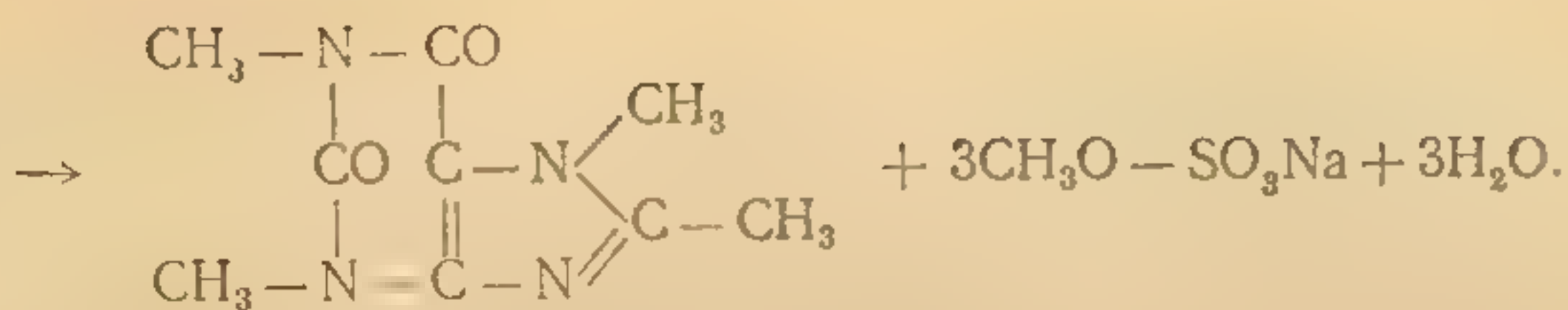


Рис. 69. Схема производства т...  
1—метилксантин; 2—мерник для диметилсульфата; 3—делительная воронка; 4—холодильник; 5—холодильник; 6—нутч-филтер; 7—холодильник; 8—холодильник; 9—холодильник; 10—холодильник; 11—холодильник; 12—холодильник.

По окончании реакции массу активированного угля и передают в делительную воронку. Углеродный слой сливают в трап, а диметиланилин возвращают на производство. После промывки уголь помещают в делительную воронку. Кристаллы диметиланилина растворяют в воде. 3. Очищение метилкофеина. Метилкофеин производят из метилксантина. Затем чистый продукт сушат.





Работа проводится таким образом, что к водной суспензии метилксантина добавляют рассчитанное количество диметилсульфата и затем, при хорошем охлаждении холодильным рассолом, постепенно при температуре 20—25° приливают раствор едкого натра до слабо щелочной реакции.

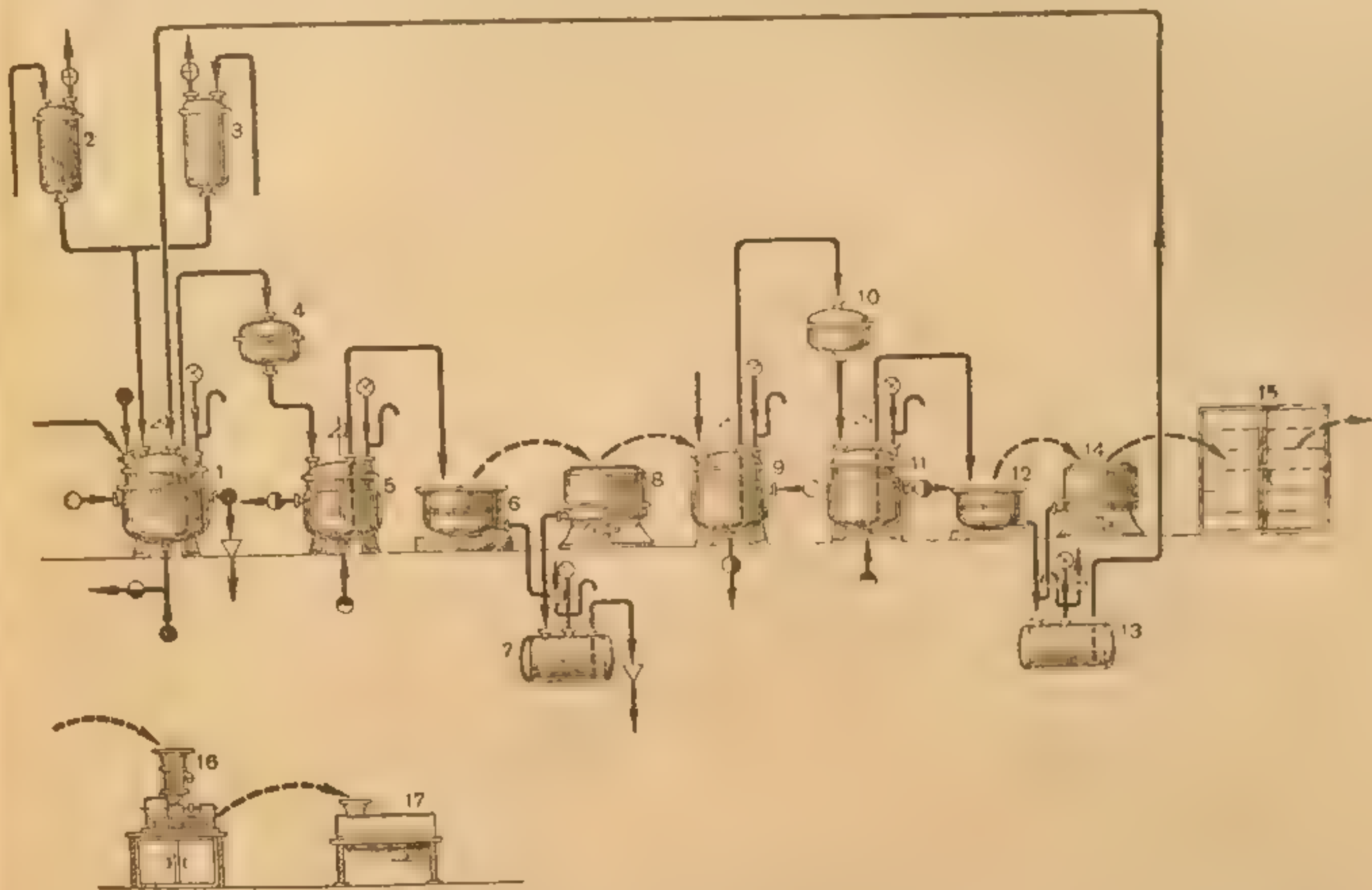


Рис. 69. Схема производства технического метилкофеина и очистки его.

1—метильатор; 2—мерник для диметилсульфата; 3—мерник для раствора щелочи; 4—друк-фильтр; 5—кристаллизатор; 6—нутч-фильтр; 7—монтежю; 8—центрифуга; 9—перекристаллизатор; 10—друк-фильтр; 11—кристаллизатор; 12—нутч-фильтр; 13—монтежю; 14—центрифуга; 15—сушилка; 16—мельница; 17—сеялка.

По окончании реакции массу нагревают до 80—85°, добавляют к ней активированного угля и перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор. Уголь на друк-фильтре промывают небольшим количеством воды, которую заливают в реакционный аппарат и перекачивают в тот же кристаллизатор.

После промывки уголь поступает на извлечение адсорбированного им метилкофеина горячей водой, которую затем используют для приготовления суспензии метилксантина при метилировании.

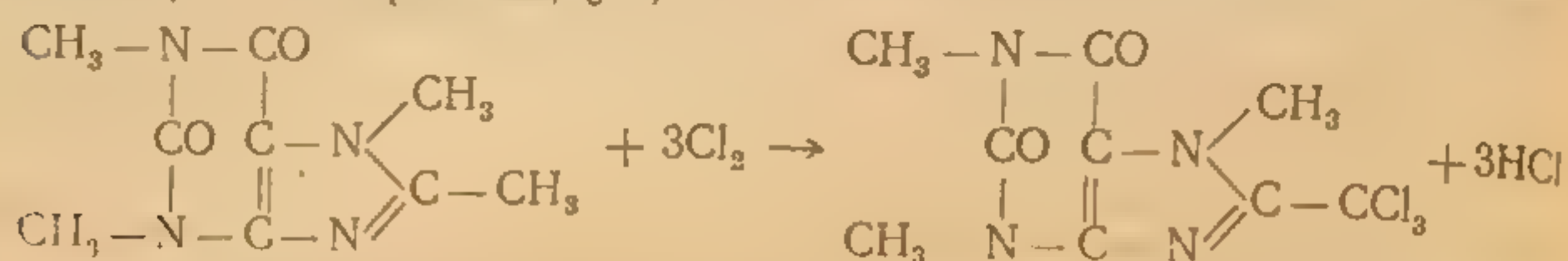
Кристаллизацию метилкофеина проводят при температуре 8° (охлаждение рассолом), после чего его отфильтровывают, отфуговывают и промывают небольшим количеством воды. Фильтрат и промывная вода не используются.

3. О ч и с т к а м е т и л к о ф е и н а. Очистку технического метилкофеина производят перекристаллизацией его из воды с применением активированного угля по вышеописанному.

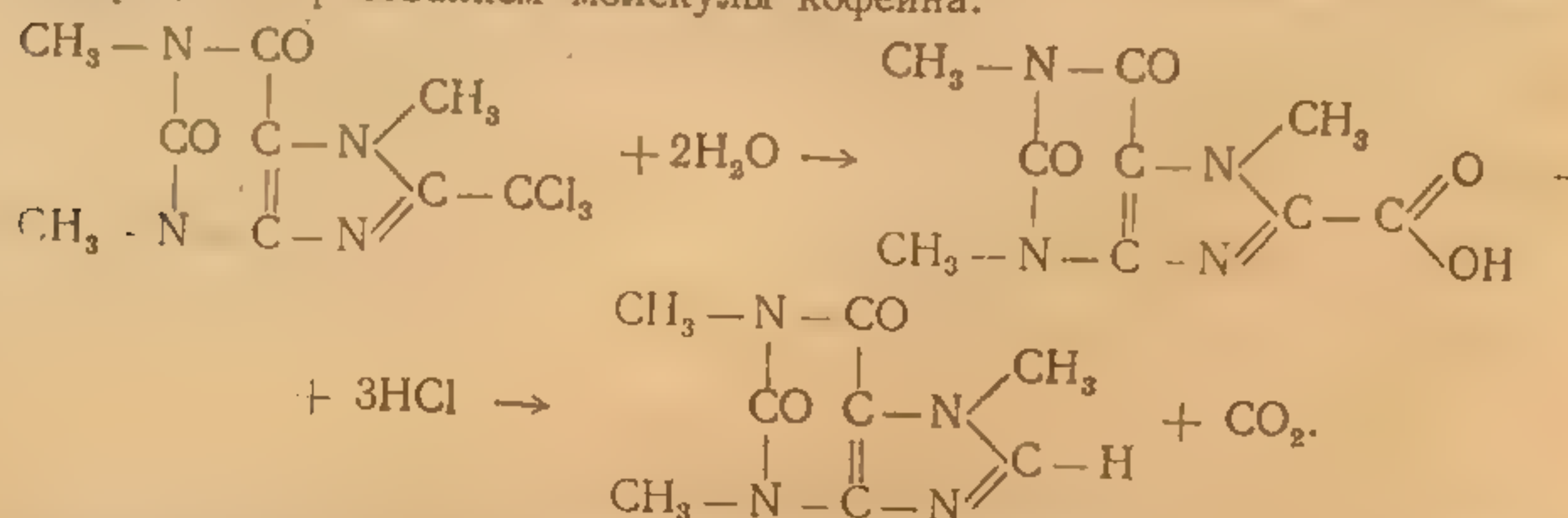
Затем чистый продукт сушат, размалывают, просеивают, фасуют и анализируют.



§ 4. Производство кофеина. Метилкофеин—не только лекарственный препарат, он играет еще и роль полупродукта для производства «синтетического» кофеина. Для удаления метильной группы, стоящей при атоме углерода в 8-м положении, метилкофеин подвергают хлорированию молекулярным хлором, который при проведении реакции в безводной среде при достаточно низкой температуре (не выше 40°) замещает преимущественно водородные атомы этой группы (сравните хлорирование боковой цепи, часть I, Галогенирование, § 6):



Реакционной средой служит хлорбензол, в котором метилкофеин нерастворим, но продукт хлорирования, в данном случае трихлорметилкофеин, растворим довольно хорошо. При нагревании трихлорметилкофеина с водой происходит гидролиз его с одновременным отщеплением промежуточно образующейся карбоксильной группы в виде углекислоты—декарбоксилированием. Таким образом, трихлорметильная группа заменяется атомом водорода с образованием молекулы кофеина:



Одновременно с получением трихлорметилкофеина при хлорировании происходит и некоторое «перехлорирование», в результате чего при гидролизе образуются побочные продукты, главным образом теофиллин (см. следующую главу, § 2).

Хлорирование метилкофеина производят в эмалированном аппарате (хлораторе) с мешалкой и рубашкой для охлаждения водой или нагревания паром и с серебряным барботером для ввода хлора (рис. 70).

В хлоратор загружают сухой хлорбензол и сухой чистый метилкофеин. После получения однородной суспензии метилкофеина в хлорбензоле и охлаждения реакционной массы до +18° в хлоратор начинают впуск жидкого хлора из баллона с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 40°.

Сначала реакция идет с большим выделением тепла, а под конец хлорирования для поддержания необходимой температуры требуется нагревание.

Хлорирование считается законченным по получении в хлораторе прозрачного раствора. После этого реакционную массу в течение часа продувают воздухом, подаваемым через барботер из компрессорной линии, для удаления растворенных в хлорбензоле хлористого водорода и избыточного хлора.

Когда содержание хлора в реакционной массе будет не больше 1%, хлорбензольный раствор трихлорметилкофеина передают в эмалированный

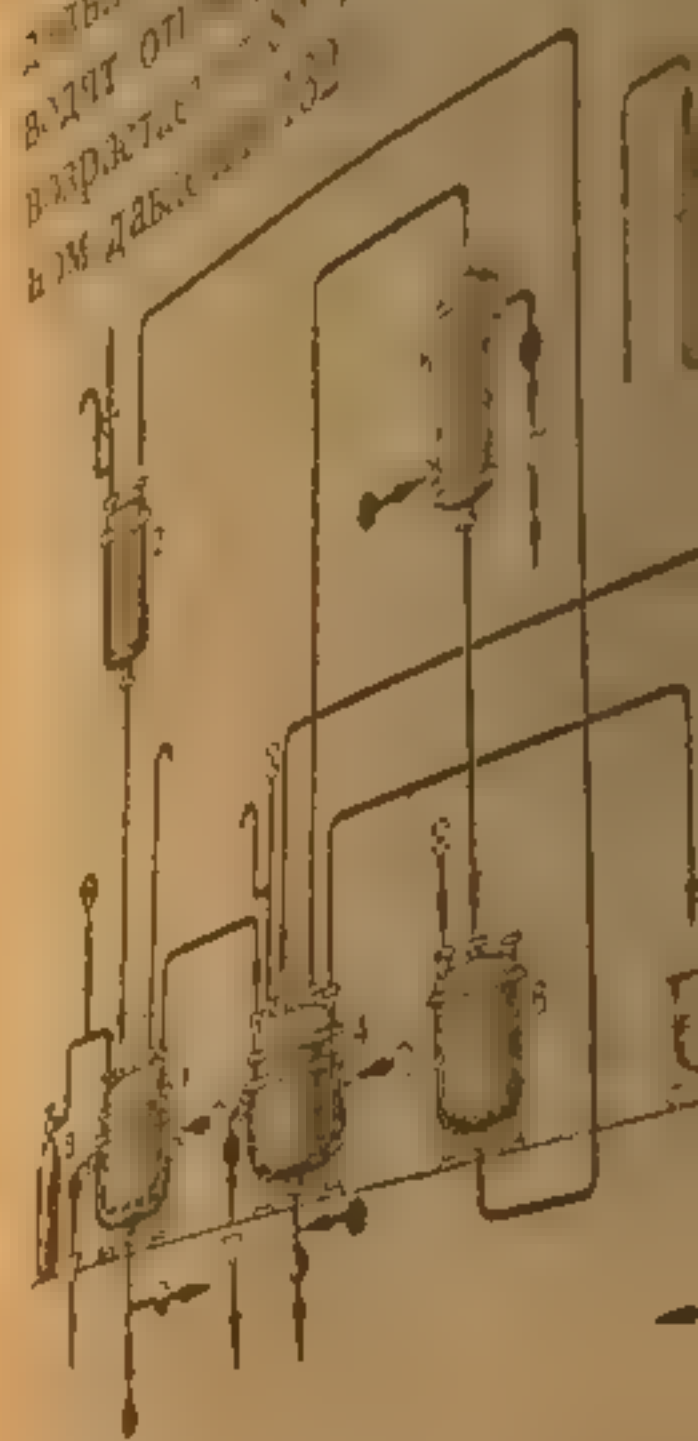


Рис. 70. Схема произ

1—хлоратор; 2—мерник для хлора; 3—конденсатор; 4—холодильник; 5—приемник хлорбензола; 6—конденсатор смешивания; 7—гидрозатвор; 8—конденсатор; 9—приемник; 10—гидрозатвор; 11—конденсатор; 12—приемник; 13—гидрозатвор; 14—приемник; 15—гидрозатвор.

По окончании отгонки хлора и заливают в него спирт при ра аппарата охлаждают до 20—25 массу трихлорида передают на маточника и промывают спирт трихлорида при правильном пр ажать в пределах 179—182°. В-третьих, стадию—гидролиз. Для гидролиза реакционной массы с мешалкой, соединенном Гидролиз длится несколько часов. Выделяющиеся пары и где подается водой и зате Процесс гидролиза заканчива Реакционная масса охлажд лару лаву, сушат, и передают через друка- сном до 11—12 загрузка. уляют, при температуре плавления. При температуре плавления (106°) техна так же, как и ратили перекристаллизир для гидросульфита. Се, и се 234, то его предельная температура для удаления кофеина отфугивать. Маточник идет на э



вакуум-перегонный аппарат с мешалкой, соединенный со свинцовым холодильником, и при остаточном давлении 250—150 мм ртутного столба производят отгонку всего хлорбензола, причем температура во время отгонки возрастает от 80° до 115° (температура кипения хлорбензола при атмосферном давлении 132°).

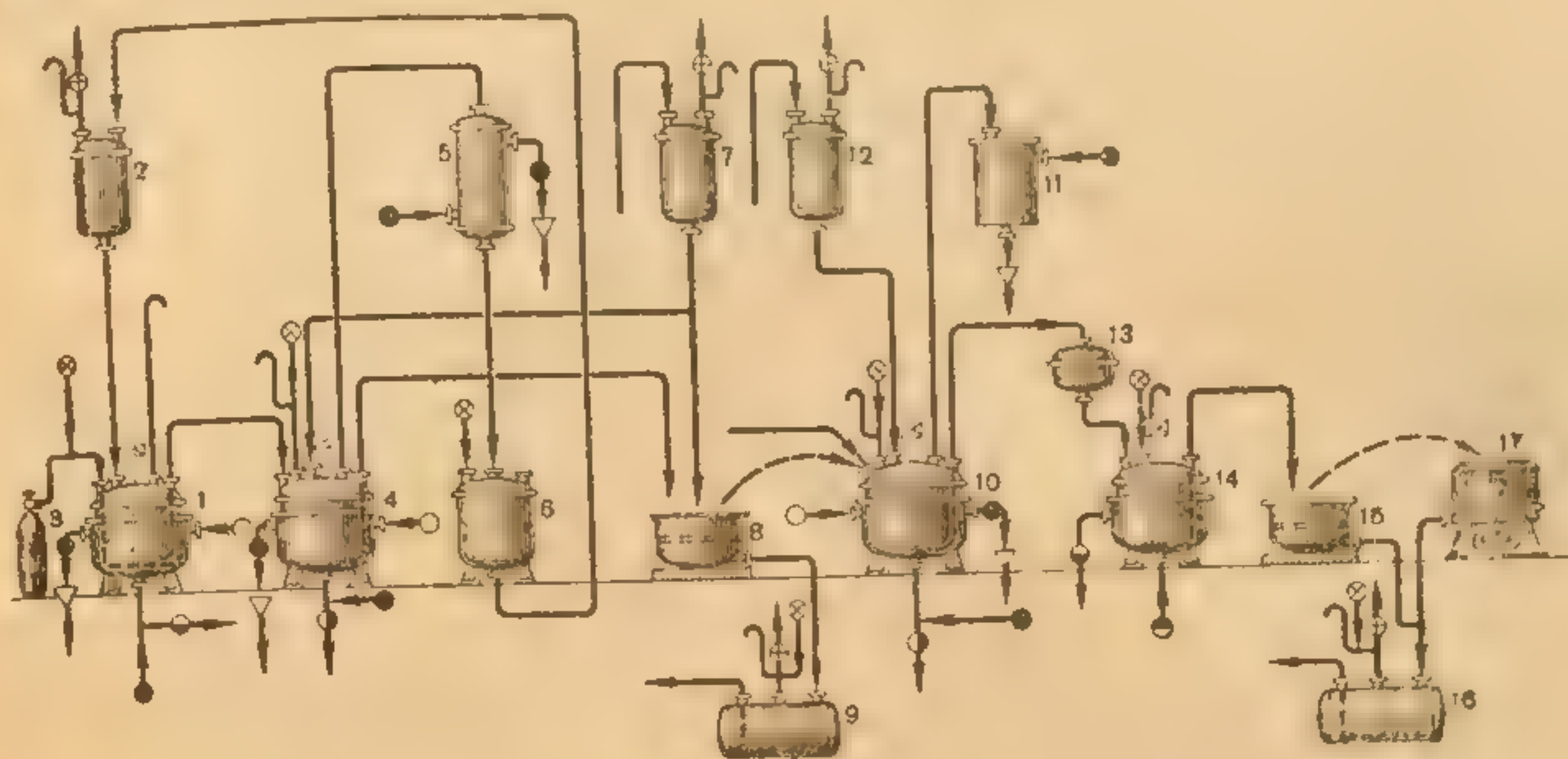


Рис. 70. Схема производства технического кофеина.

1—хлоратор; 2—мерник для хлорбензола; 3—баллон с хлором; 4—вакуум-выпарной аппарат; 5—холодильник; 6—приемник хлорбензола; 7—мерник для спирта; 8—нутч-фильтр; 9—монтаж; 10—гидролизер; 11—конденсатор смешения; 12—мерник для раствора щелочи; 13—друк-фильтр; 14—кристаллизатор; 15—нутч-фильтр; 16—монтаж; 17—центрифуга.

По окончании отгонки хлорбензола аппарат охлаждают до 75—80° и заливают в него спирт при работающей мешалке, после чего содержимое аппарата охлаждают до 20—25°. Полученную при этом кашицеобразную массу трихлорида передают на нутч-фильтр, где тщательно отсасывают от маточника и промывают спиртом. Температура плавления высушенного трихлорида при правильном проведении процесса хлорирования должна лежать в пределах 179—182°.

Вторую стадию—гидролиз трихлорметилкофеина—проводят нагреванием хлорированного продукта с водой до кипения в эмалированном аппарате с мешалкой, соединенном с конденсатором смешения.

Гидролиз длится несколько часов и сопровождается сильным вспениванием. Выделяющиеся пары и газы поступают в конденсатор смешения, где поглощаются водой и затем уходят в канализацию.

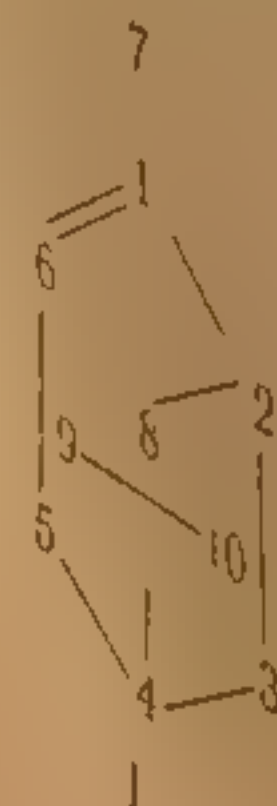
Процесс гидролиза заканчивают, когда получится прозрачный раствор. Реакционный раствор охлаждают до 40° и нейтрализуют щелочью, контролируя лакмусовой бумажкой, после чего добавляют активированный уголь и перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, охлаждаемый рас-солон до 10—12°. Закристаллизовавшийся кофеин отфуговывают и промывают, причем маточник и промывные воды направляют на экстракцию.

При температуре плавления сухого (т. е. обезвоженного высушиванием при 100°) технического кофеина не ниже 234° он идет на обычную очистку двукратной перекристаллизацией из воды с применением активированного угля и гидросульфита. Если же температура плавления технического кофеина ниже 234°, то его предварительно обрабатывают слабой щелочью при нагревании до 60° для удаления теофиллина в виде натриевой соли. По охлаждении кристаллы кофеина отфуговывают, промывают водой и перекристаллизовывают; маточник идет на экстракцию.



Насыщенный экстракт упаривают с добавлением воды для полного удаления хлороформа. Полученный концентрированный водный раствор кофеина поступает на кристаллизацию и далее перерабатывается обычным способом. Обработанный экстракт кофеина издает с водой запах кофе.

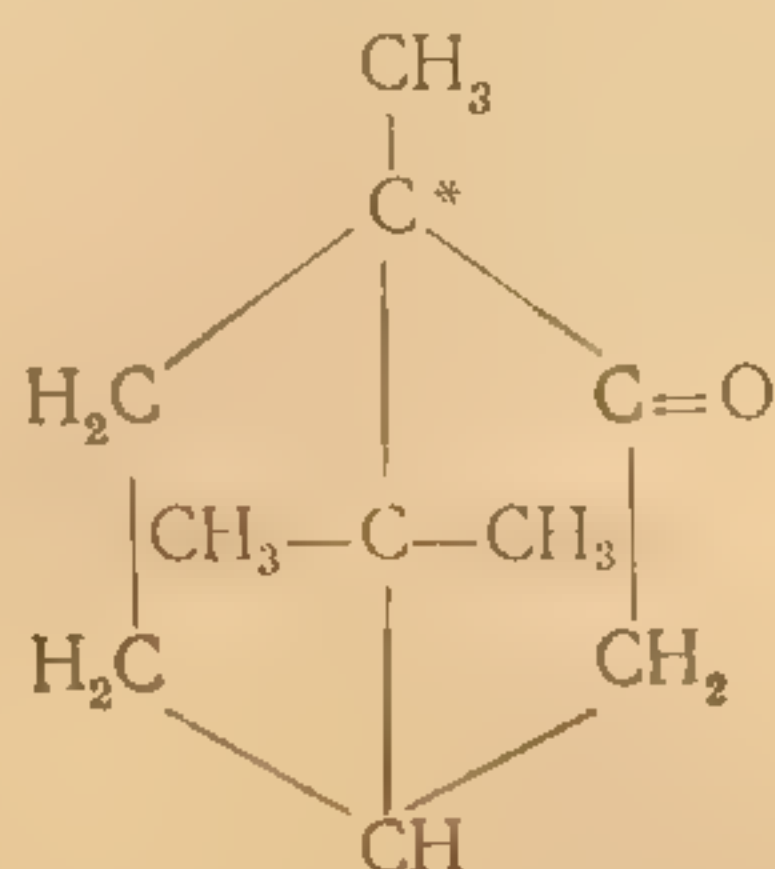
§ 5. Камфора и ее получение. Камфора является кислородным производным одного из бициклических представителей многочисленного класса природных углеводов, называемых терпенами. Углеводы этого класса имеют разнообразную структуру (с открытой цепью, с одним, двумя и тремя циклами), но состав их выражается общей формулой  $C_{10}H_{16}O$ .

$$\text{CH}_3$$
[illegible]



Терпены очень распространены в растительном мире, входя в состав эфирных масел, смол, душистых начал цветов и т. п.

Камфора  $C_{10}H_{16}O$  по своему строению является кетоном, производным борнилена, содержащим асимметрический атом углерода (обозначен звездочкой), и поэтому существует в двух оптически изомерных формах; правовращающая имеет температуру плавления  $171-176^\circ$ , левовращающая—температуру плавления  $173-178^\circ$ .



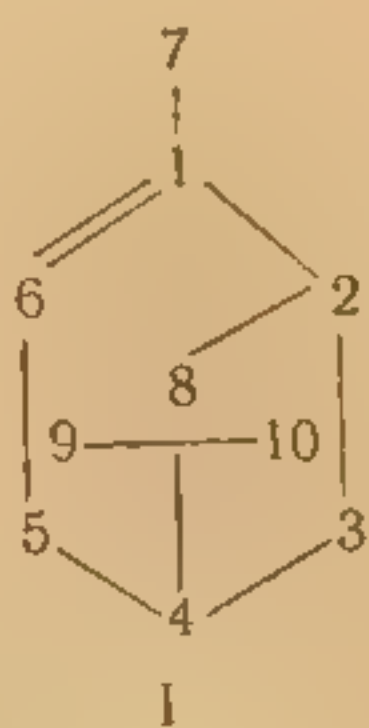
Камфора содержится в эфирном масле тропического камфорного дерева и некоторых других растений, преимущественно в виде правовращающего изомера, и представляет собой белый кристаллический порошок своеобразного запаха и жгучего вкуса. Легко возгоняется даже при обычной температуре, хорошо растворима в спирте и органических растворителях, мало растворима в воде. Применяется камфора при патологических нарушениях деятельности сердца, так называемой острой слабости сердца. Она возбуждает работу сердца, когда последнему грозит полная остановка.

Получается камфора либо в виде природного продукта обработкой паром соответствующего растительного сырья, либо полусинтезом из терпенов. В последнем случае получается рацемический продукт, являющийся смесью равных количеств правовращающего и левовращающего изомеров, обладающий теми же лечебными свойствами, что и природная камфора.

Для лечебного применения допускается как правовращающая и левовращающая природная, так и рацемическая синтетическая камфора с температурой плавления  $171-178^\circ$  (ГФVIII, 98).

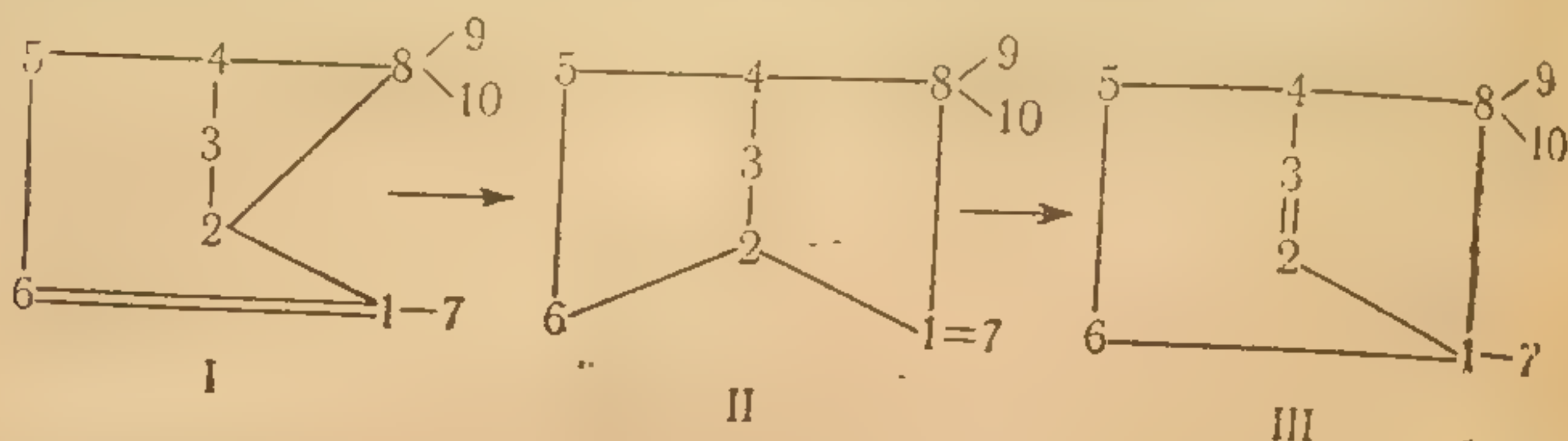
Наиболее целесообразный способ производства синтетической камфоры—метод, разработанный акад. В. Е. Тищенко. Исходным сырьем служит  $\alpha$ -пинен, содержащийся в скипидаре, т. е. продукте перегонки смолы, вытекающей при подсочке сосны. Хорошие сорта скипидара содержат 70—90%  $\alpha$ -пинена, который может быть выделен фракционной перегонкой.

Метод производства синтетической камфоры из скипидара основан на изомеризации скелета  $\alpha$ -пинена (I) в скелет камфена (II), а затем борнилена (III):

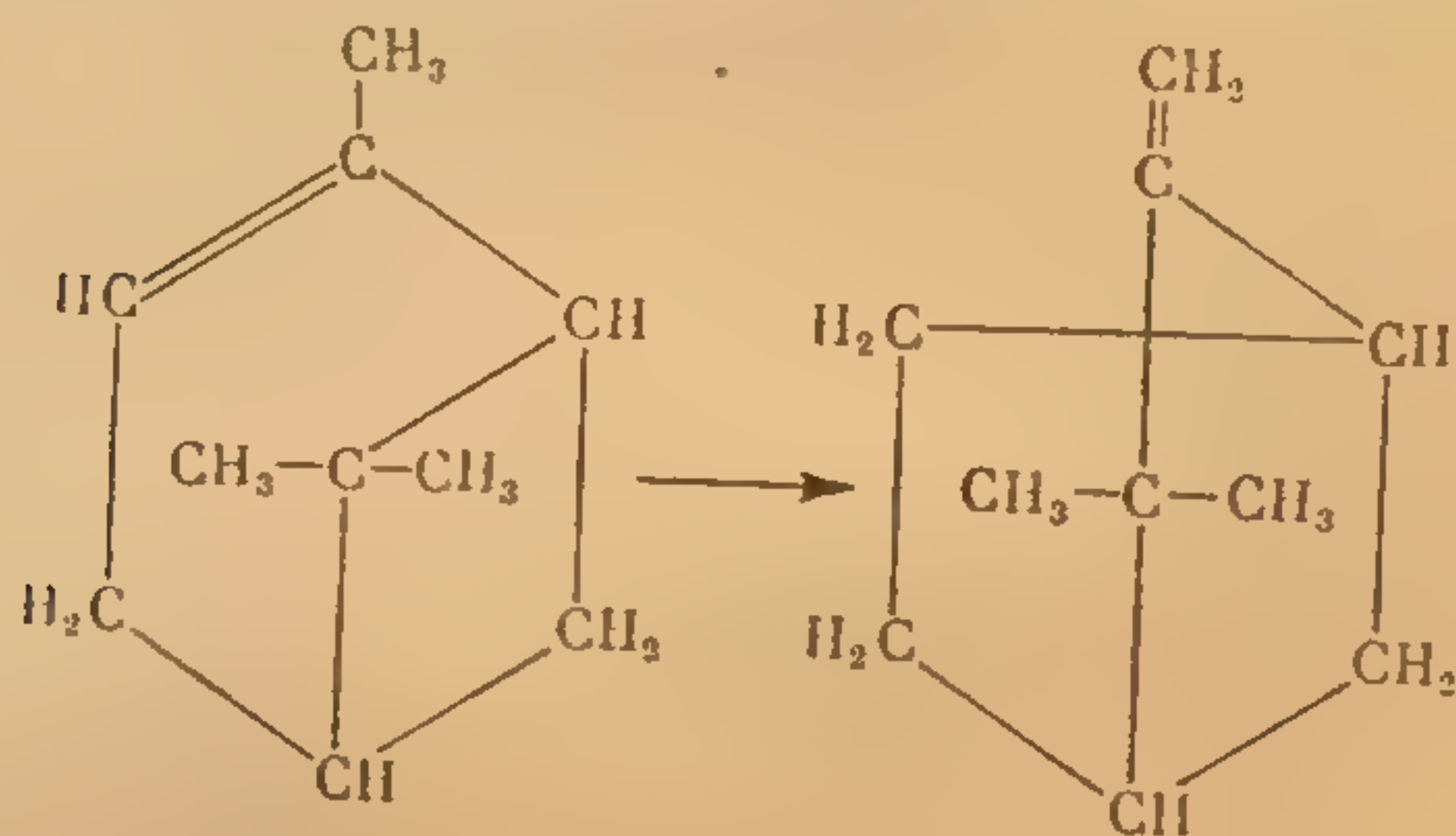




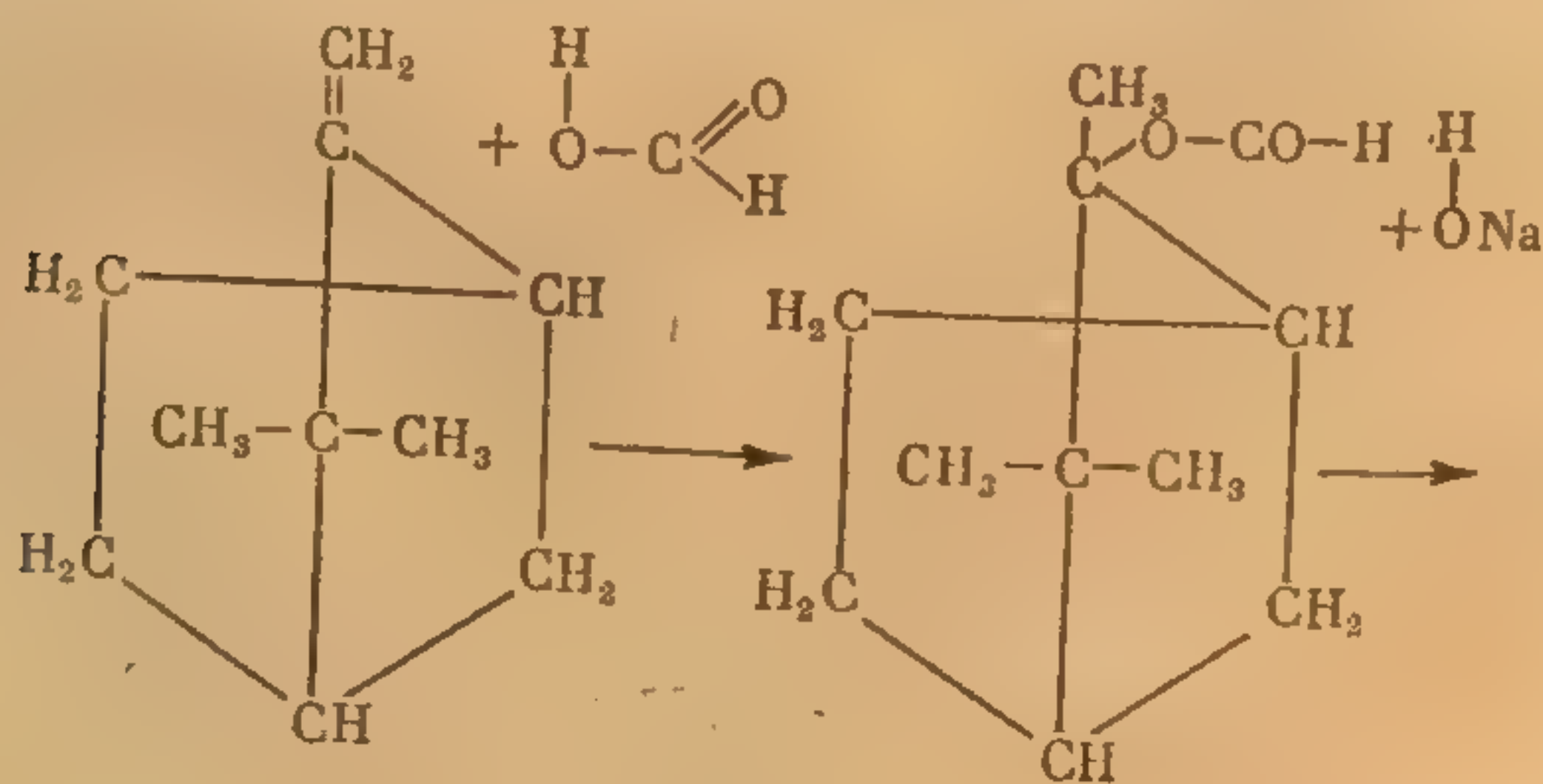
Для получения более ясного представления о происходящих при этом передвижках углеродных связей формулы строения этих бициклических терпенов можно представить в несколько иной конфигурации:



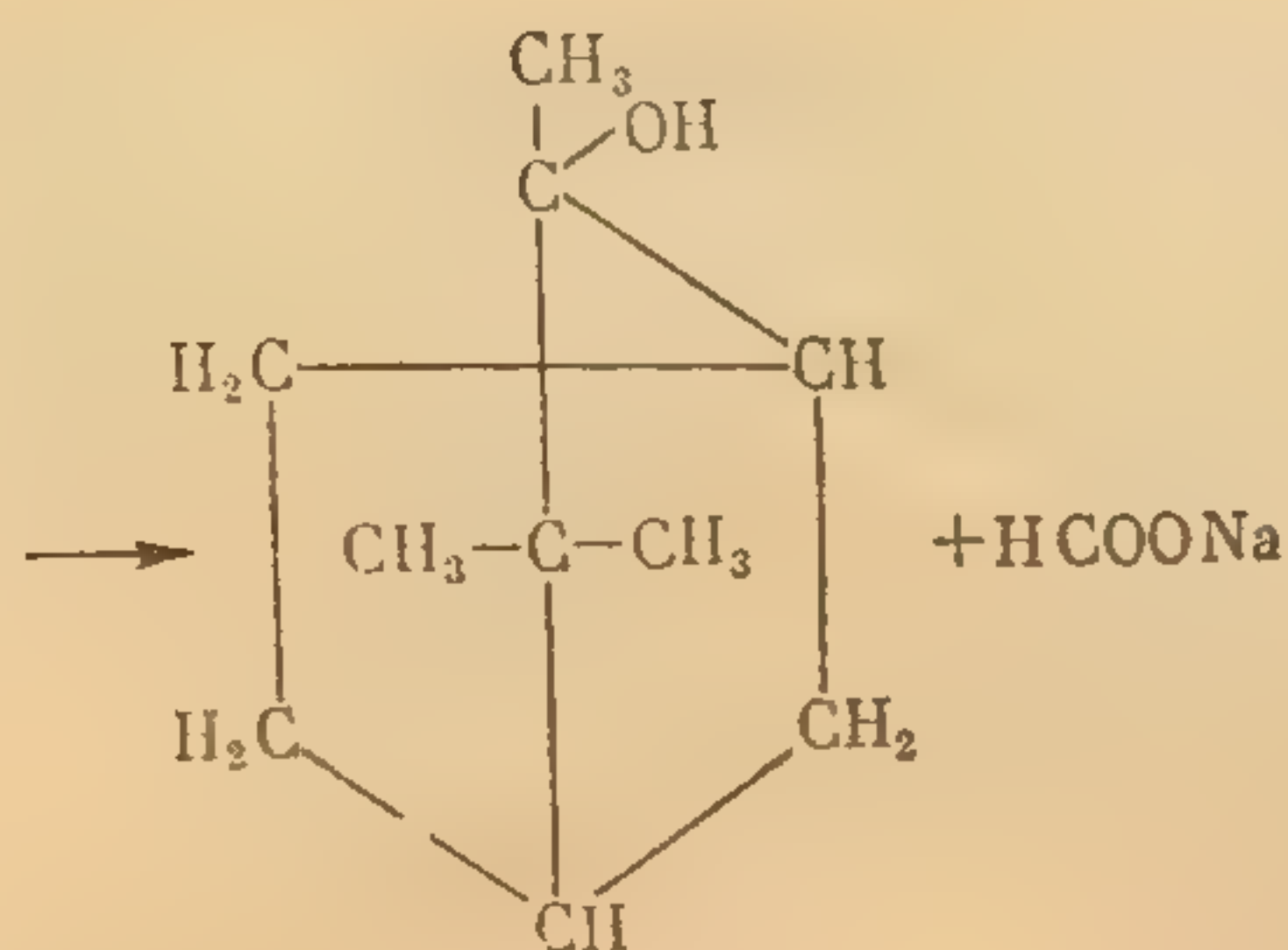
При размещивании  $\alpha$ -пинена с сухой активированной глиной, полученной из сухой порошкообразной глины обработкой концентрированной соляной кислотой, происходит изомеризация (передвижка «мостика») и  $\alpha$ -пинен превращается в камфен:



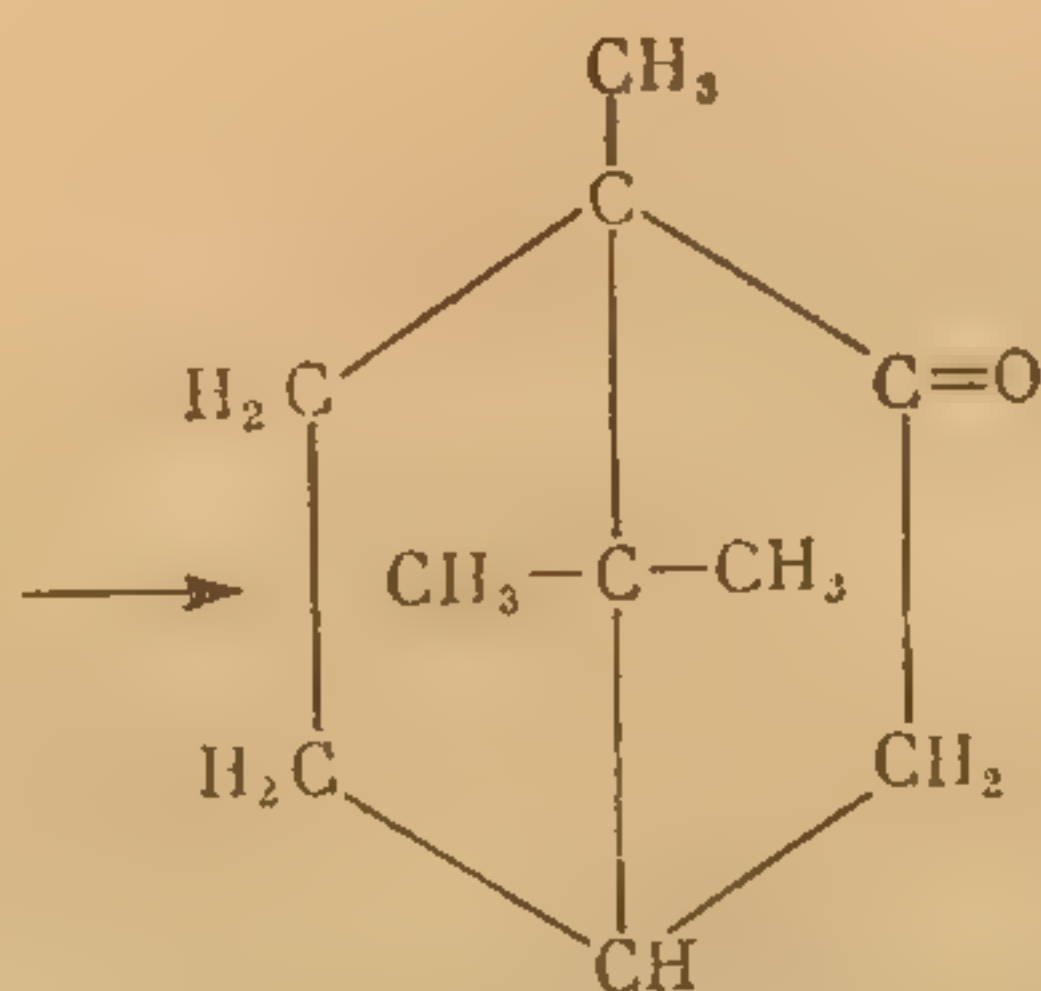
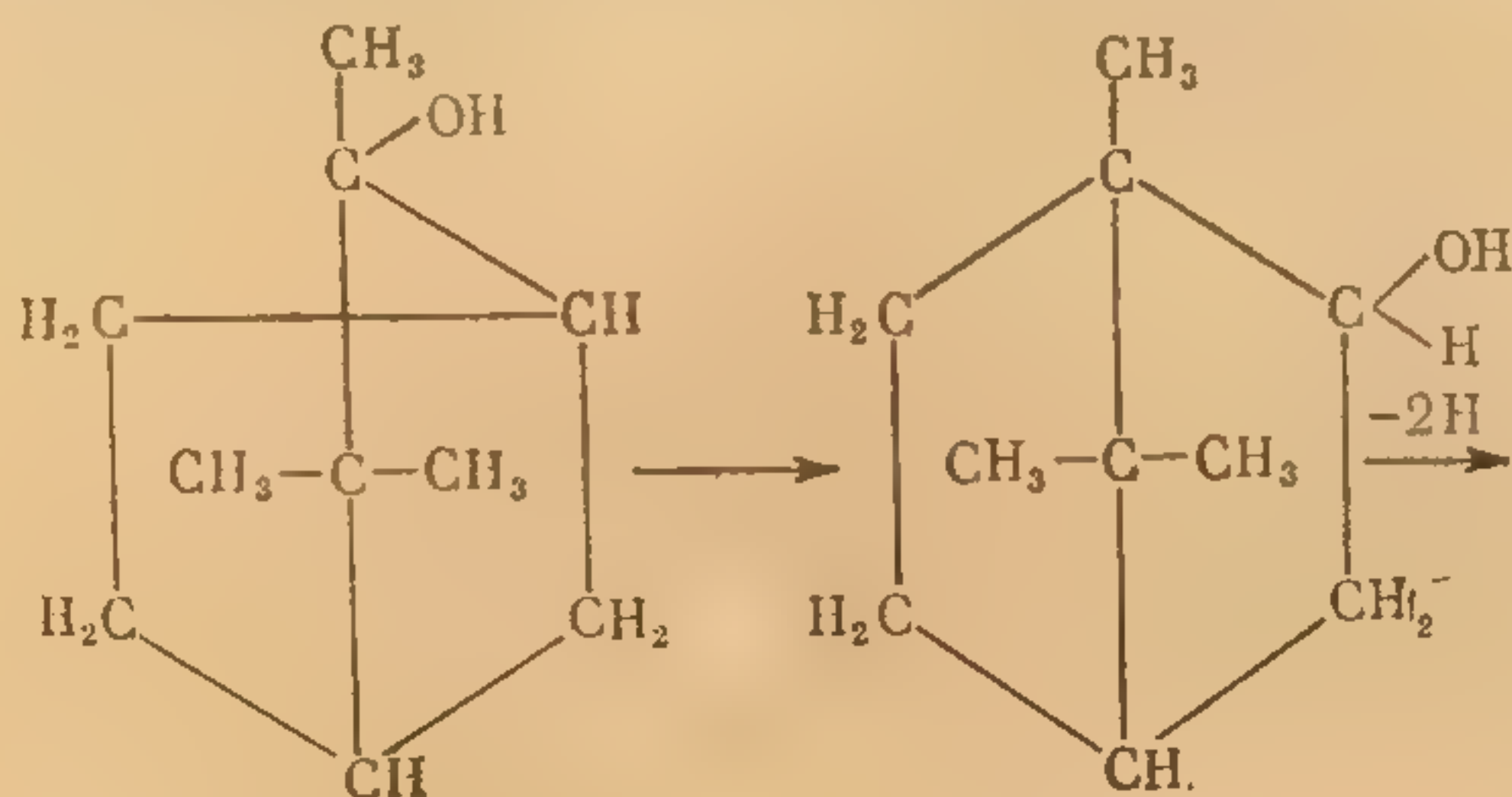
При обработке муравьиной кислотой камфен присоединяет ее по месту двойной связи и превращается в муравьинокислый эфир, который при омылении дает соответствующий третичный спирт—камфенгидрат:







При пропускании паров камфенгидрата через нагретый катализатор, состоящий из основной углекислой меди, происходит так называемая вагнеровская<sup>1</sup> перегруппировка с образованием изоборнеола, который дегидрируется (теряет два атома водорода), превращаясь в камфору:



<sup>1</sup> Перегруппировка, открытая известным исследователем в области химии терпенов проф. Е. Е. Вагнером.



Из реакционной массы камфору отгоняют паром, освобождают от воды фугованием и очищают возгонкой.

§ 6. Сердечные гликозиды. Гликозиды принадлежат к весьма распространенному в растительном мире типу веществ, представляющих собой эфироподобное соединение моносахарида (например, глюкозы  $C_6H_{12}O_6$ ) с более или менее сложным комплексом, содержащим различные функциональные группы (спиртовые, альдегидные и т. п.).

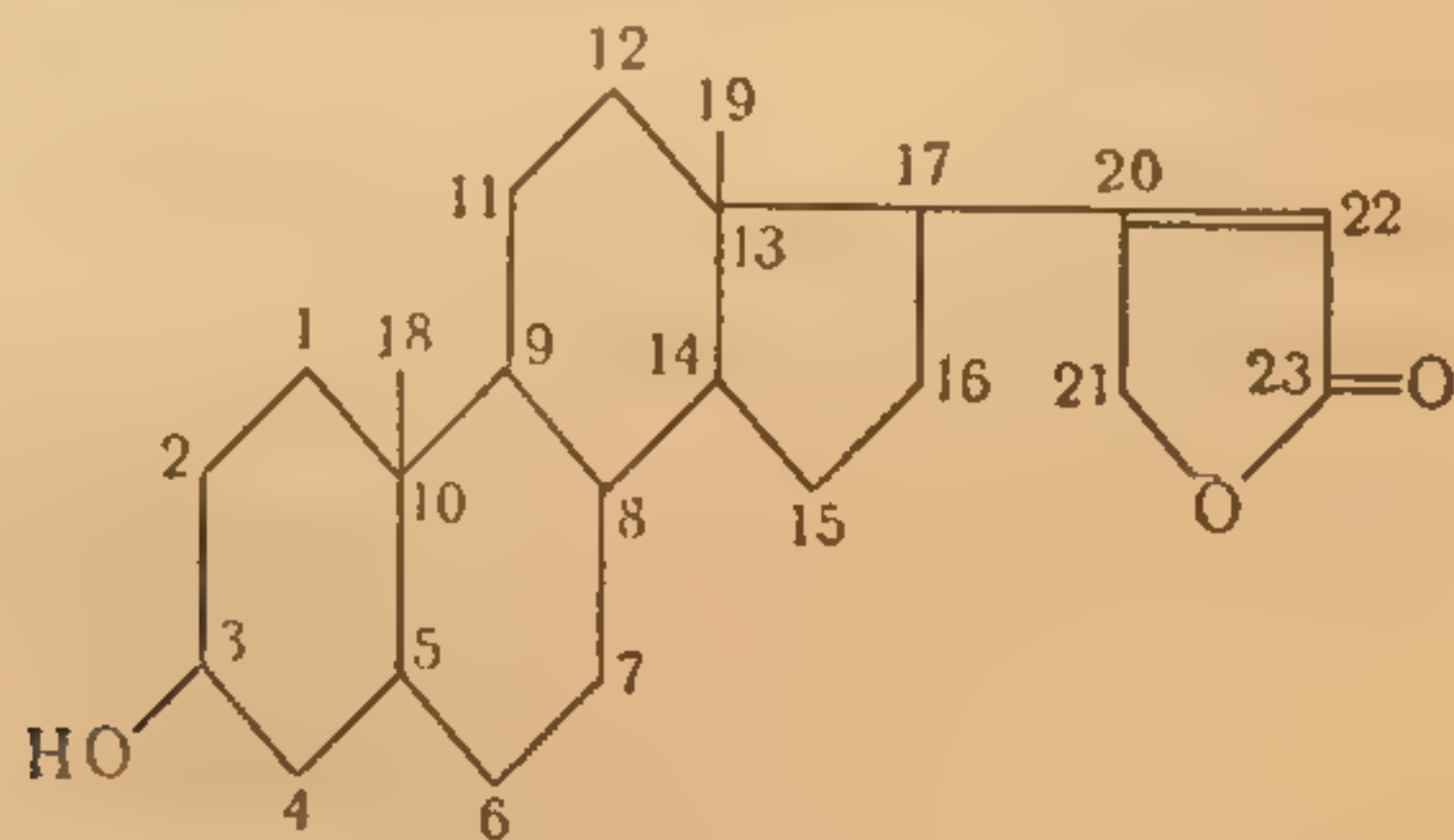
При кипячении с разбавленными кислотами гликозиды омыляются и, присоединив молекулу воды, распадаются на свои составные части—ту или иную глюкозу и так называемый аглюкон.

В медицине особое значение имеют сердечные гликозиды, содержащиеся, например, в наперстянке (*Digitalis purpurea*), горицвете (*Adonis vernalis*) и ландыше (*Convallaria majalis*). Главный объект действия этих гликозидов—сердце; действия на другие органы или нервную систему они не оказывают.

При сердечной слабости они уже в малых дозах усиливают работу сердца, вызывая большее его наполнение и более энергичное сжатие. При повышенных дозах сердечные гликозиды вызывают остановку сердца, влекущую за собой смерть, почему и называются сердечными ядами.

Действующее начало сердечных гликозидов—аглюконовая часть, содержащая циклопентангидрофенантроновый скелет, в котором все связи насыщены, с присоединенным к нему ненасыщенным  $\delta$ -лактоном, от которого, повидимому, и зависит специфичность сердечного действия аглюкона, называемого у сердечных гликозидов генином.

Примером такого генина может служить дигитоксигенин, входящий в состав гликозидов наперстянки:



Эфироподобное присоединение углеводного остатка происходит через гидроксильную группу в 3-м положении. Отдельные представители генинов отличаются между собой заместителями и их размещением, но главным образом характером эфироподобно присоединенного углевода.

Сердечные гликозиды применяются в виде настоек из соответствующего растительного сырья, которое, в зависимости от климата, погоды, времени сбора, способа сушки и хранения, может значительно различаться по содержанию действующих начал. Поэтому во избежание неопределенности действия таких галеновых настоек они заменены неогаленовыми препаратами, точно стандартизированными по содержанию сердечного гликозида и освобожденными от балластных примесей.

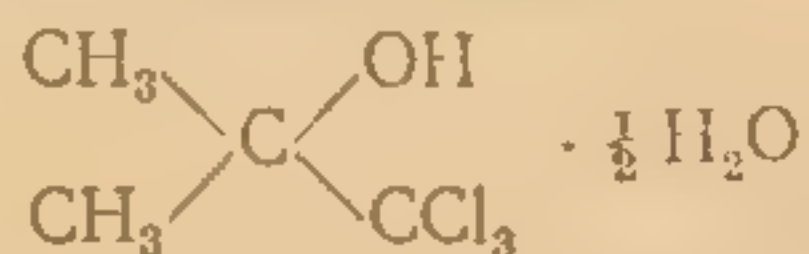
Стандартизация этих сердечных препаратов производится методом «биологического титрования» на лягушках определенного веса и породы. Лягушки удобны для этой цели потому, что вскрытие и обнажение их сердца не отражаются на его работе, особенно же потому, что лягушки обладают постоянной сопротивляемостью по отношению к сердечным ядам. Благодаря



этому концентрация препарата может быть выражена непосредственно в стандартных единицах действия (ЕД). Этот эталон соответствует количеству препарата, останавливающему при впрыскивании в заднюю лапку сердце лягушки в течение одного часа. Соответствующим разбавлением препарат приводится к желаемому содержанию единиц действия в 1 мл раствора.

Консервируются неогаленовые препараты добавлением 0,5% хлорэтона в спиртовом или глицериновом растворе.

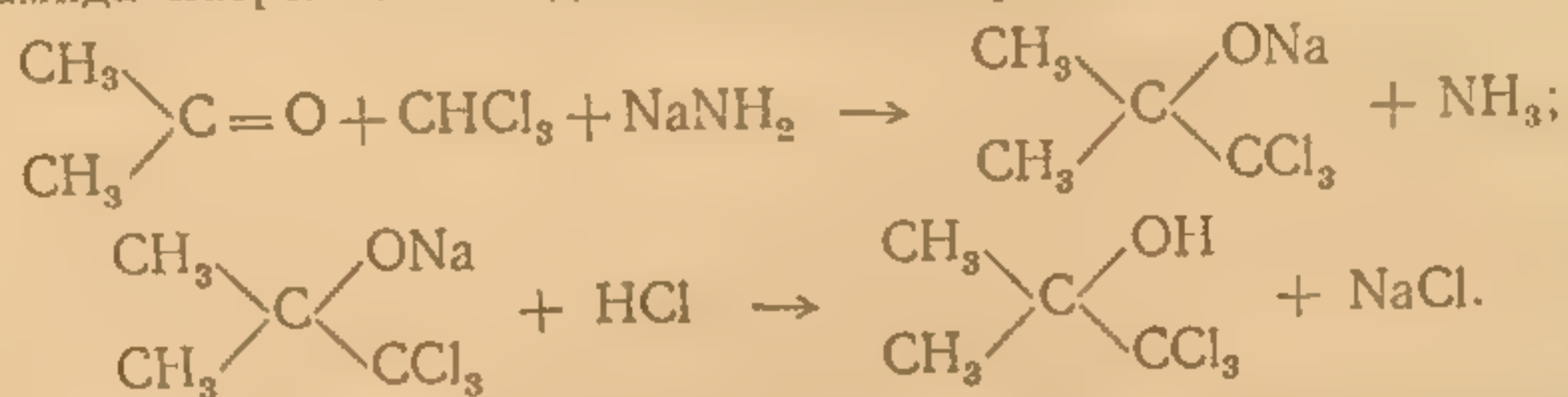
Хлорэтон, или ацетонхлороформ,



(ГФVIII, 118)—бесцветные кристаллы камфорного запаха, трудно растворимые в воде, легко растворимые в органических растворителях. Температура плавления безводного хлорэтона 96°.

Помимо целей консервирования, хлорэтон применяется и как снотворное и успокаивающее средство.

Получается хлорэтон конденсацией ацетона с хлороформом в присутствии амида натрия как водоотнимающего средства:



В СССР выпускаются следующие неогаленовые сердечные препараты: дигинорм, гитален и дигален (из наперстянки) с содержанием соответственно 6,6,5 и 3 ЕД в 1 мл, адонилен и адонизид (из горицвета) с содержанием 25 ЕД в 1 мл, конвален (из ландыша) с содержанием 18—22 ЕД в 1 мл (эти препараты даны в 154, 272, 153, 31 и 134 статьях Государственной фармакопеи VIII издания).

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Какие вещества относятся к классу возбуждающих средств и в чем состоит их действие.
2. Какие вещества составляют группу пуриновых алкалоидов и какие из них относятся к возбуждающим средствам.
3. Производными какого вещества являются пуриновые алкалоиды и каково их строение.
4. В чем сходство и различие действия и применения кофеина и метилкофеина.
5. Как добывается природный кофеин.
6. Что является исходным сырьем для полусинтеза метилкофеина и как оно добывается.
7. Опишите производство метилкофеина.
8. Опишите производство кофеина.
9. К какому классу органических соединений принадлежит камфора и чем характеризуются эти соединения.
10. Каковы свойства камфоры и как добывается природная камфора.
11. В чем состоит схема синтеза камфоры по В. Е. Тищенко и чем отличается синтетическая камфора от природной.
12. Какие вещества называются глюкозидами, каков их состав, где они встречаются и какие из них являются сердечными ядами.
13. Каков скелет действующей части сердечных глюкозидов (генина).
14. Что такое неогаленовые препараты сердечных глюкозидов и как они стандартизируются.
15. Чем консервируются неогаленовые препараты.



## ДИУРЕТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

§ 1. Связь между действием мочегонных и противовоспалительных средств. Назначением мочегонных средств является увеличение выделения мочи (диурез) без наличия патологического раздражения почек. В этом отношении наиболее благоприятно действуют алкалоиды пуриновой группы, особенно теofilлин.

Назначение противовоспалительных средств—перевод в растворимое состояние и удаление из организма мочевой кислоты, накапливающейся в суставах конечностей. В этом отношении специфическим средством является атофан, представляющий собой производное хинолина, образующий с мочевой кислотой легко растворимые комплексные соединения, которые удаляются с мочой. Одновременно атофан действует и анальгетически, уменьшая подагрические боли.

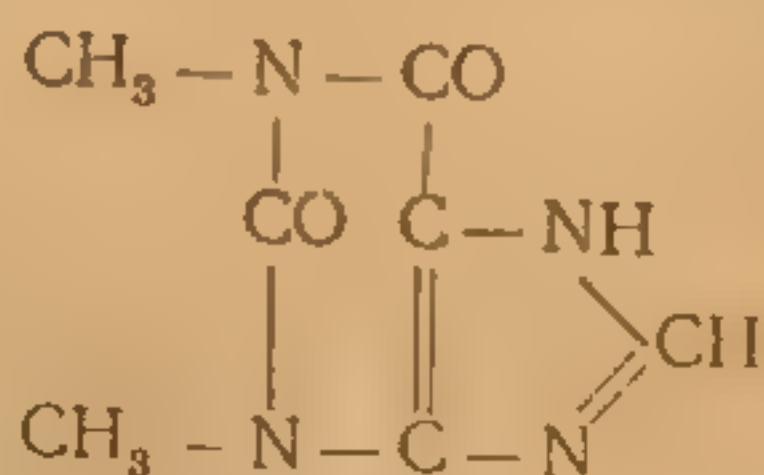
Таким образом, действие противовоспалительных средств связано с усилением диуреза.

Требуемое сочетание действия получается и при применении ртутно-салициловых препаратов, например, меркузала. Ртуть в целом ряде препаратов оказывает мочегонное действие, а салициловая кислота представляет собой противоревматическое средство.

Таким образом, к этой группе лекарственных веществ относятся:

- 1) пуриновые алкалоиды—теofilлин (и теобромин);
- 2) производное хинолина—атофан;
- 3) ртутно-салициловые препараты—меркузал.

§ 2. Теofilлин и его получение. Теofilлин, или 1,3-диметилксантин (ГФVIII, 650),



белый кристаллический порошок, легко растворимый в горячей воде, в кислотах и растворах щелочей (при действии щелочей образуются соли за счет атома водорода, стоящего при атоме азота в 7-м положении и обладающего кислотными свойствами). Температура плавления теofilлина 268—272°.

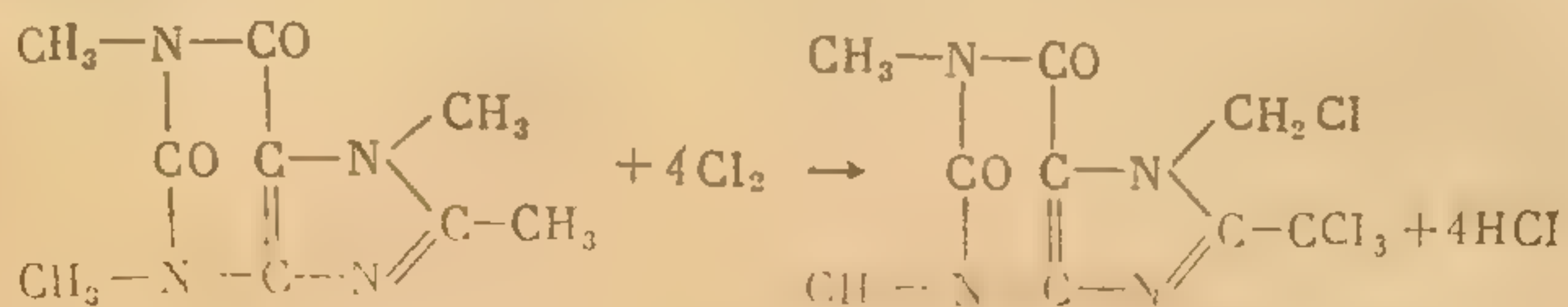
Подобно кофеину, теofilлин может быть получен синтетическим путем, однако более прост его полусинтез из мочевой кислоты через метилкофеин. Для этого из молекулы метилкофеина должны быть удалены две метильных



группы в 7-м и 8-м положениях. Это достигается хлорированием метилкофеина в более жестких температурных условиях и в присутствии катализатора, которым здесь служит нитробензол (см. часть I, Галогенирование, § 6) с последующим гидролизом образовавшегося хлорпроизводного.

Процесс хлорирования проводится в той же аппаратуре, которая служит для производства кофеина и отличается от последнего добавлением к хлорбензолу 10% нитробензола и более высокой температурой хлорирования (85—90°); сначала она поддерживается за счет теплоты реакции, а под конец процесса нагреванием.

При этих условиях хлор замещает все три атома водорода метильной группы в 8-м положении и один атом водорода метильной группы в 7-м положении:

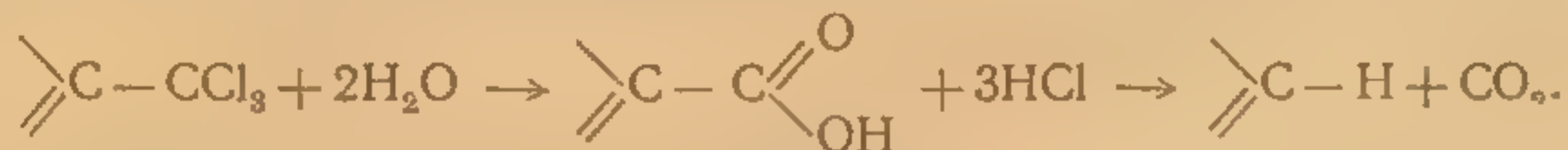


По окончании хлорирования через образовавшийся прозрачный раствор продувают воздух для удаления хлора и хлористого водорода. После этого растворитель отгоняют в вакууме, а остаток размешивают с этиловым спиртом при нагревании и после охлаждения отфильтровывают и промывают спиртом.

Тетрахлорпроизводное метилкофеина—бесцветное кристаллическое вещество, плавящееся при температуре 203—204°.

Следующей стадией производства является гидролиз тетрахлорпроизводного метилкофеина.

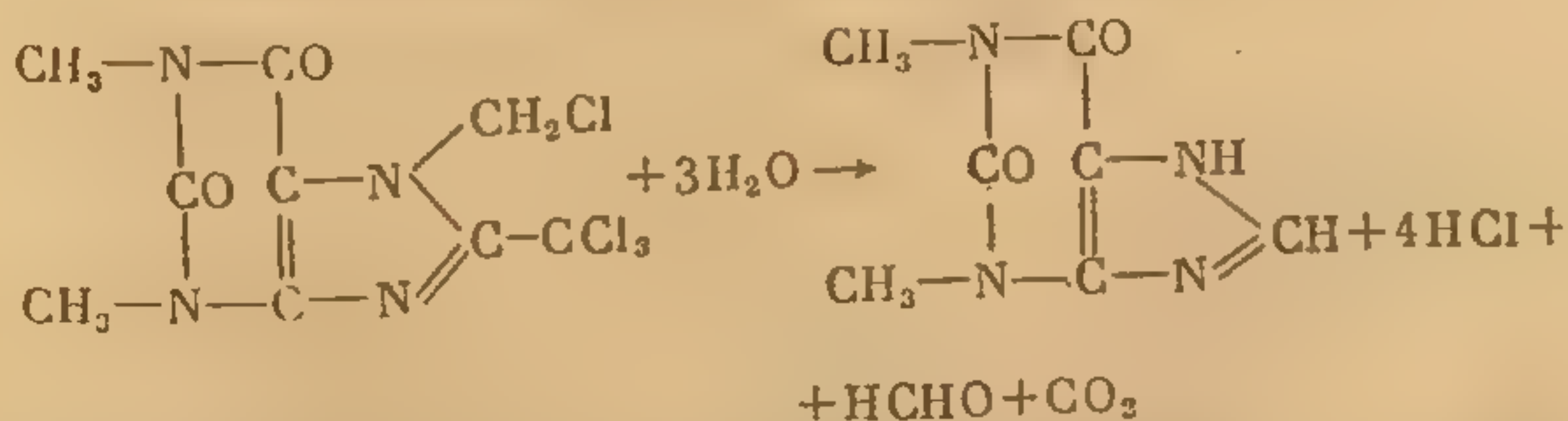
Трихлорметильная группа гидролизуеться, как и в синтезе кофеина, с промежуточным образованием карбоксильной группы, которая распадается с образованием углекислого газа:



Монохлорметильная группа омыляется с непосредственным отщеплением формальдегида и хлористого водорода:



Таким образом, общее уравнение реакции гидролиза имеет вид:



Этот процесс проводят таким же образом, что и в производстве кофеина. Сначала происходит сильное вспенивание, по окончании которого продолжают кипячение до полного растворения хлорпроизводного и исчезновения

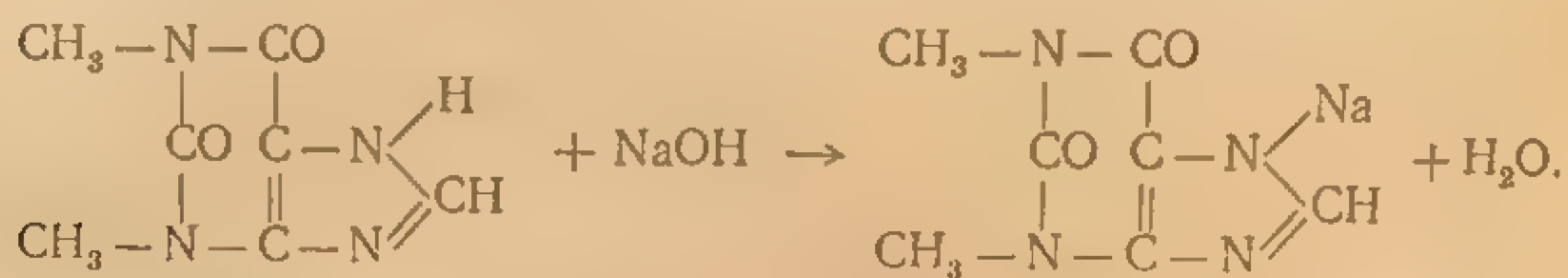


запаха нитробензола, добавляют активированный уголь и нейтрализуют едким натром до слабокислой реакции на лакмус. Затем раствор перекачивают через друк-фильтр в выпарной аппарат, где упаривают до удельного веса 1,15—1,16, сливают в кристаллизатор и охлаждают до возможно низкой температуры (11—12°).

Закристаллизовавшийся теofilлин отфильтровывают и промывают ледяной водой.

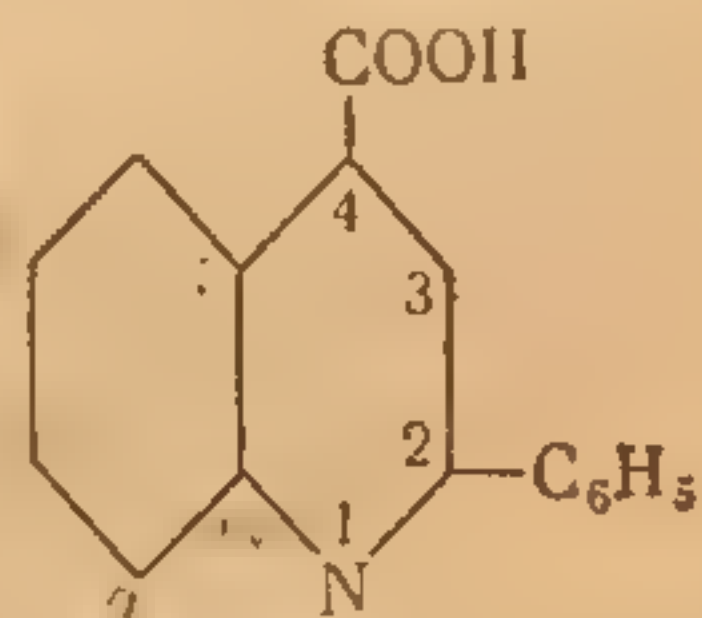
Очистку технического теofilлина производят перекристаллизацией из воды с применением активированного угля в тех же условиях, что и в производстве кофеина. Сушат теofilлин при 60°.

Все маточники и промывные воды доводят добавлением поваренной соли до удельного веса 1,15—1,16 и подщелачивают раствором щелочи так, чтобы было 4% избытка NaOH. В осадок выпадает труднорастворимая натриевая соль теofilлина:



Выпавшую соль отфильтровывают и размешивают при нагревании до 90° с тройным количеством воды, после чего добавляют соляной кислоты до слабой реакции на конго. К полученному прозрачному раствору добавляют активированный уголь и немного гидросульфита и массу перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, где раствор теofilлина охлаждают до 15—16°. Закристаллизовавшийся технический теofilлин идет далее на очистку вместе с основной массой.

§ 3. Атофан и его получение. Атофаном называется 2-фенилхинолин-4-карбоновая кислота строения:



Поскольку 4-хинолинкарбоновая кислота называется цинхониновой, то атофан может быть назван также 2-фенилцинхониновой кислотой.

Атофан (ГФVIII, 73) — желтоватый кристаллический порошок горького вкуса; нерастворим в воде, но растворяется в щелочах и кислотах, плавится при температуре 211—216° с частичным разложением.

Атофан обладает способностью ускорять выделение мочевой кислоты из организма и размягчать подагрические узелки — «тофи». Кроме того, атофан является жаропонижающим и анальгетическим препаратом.

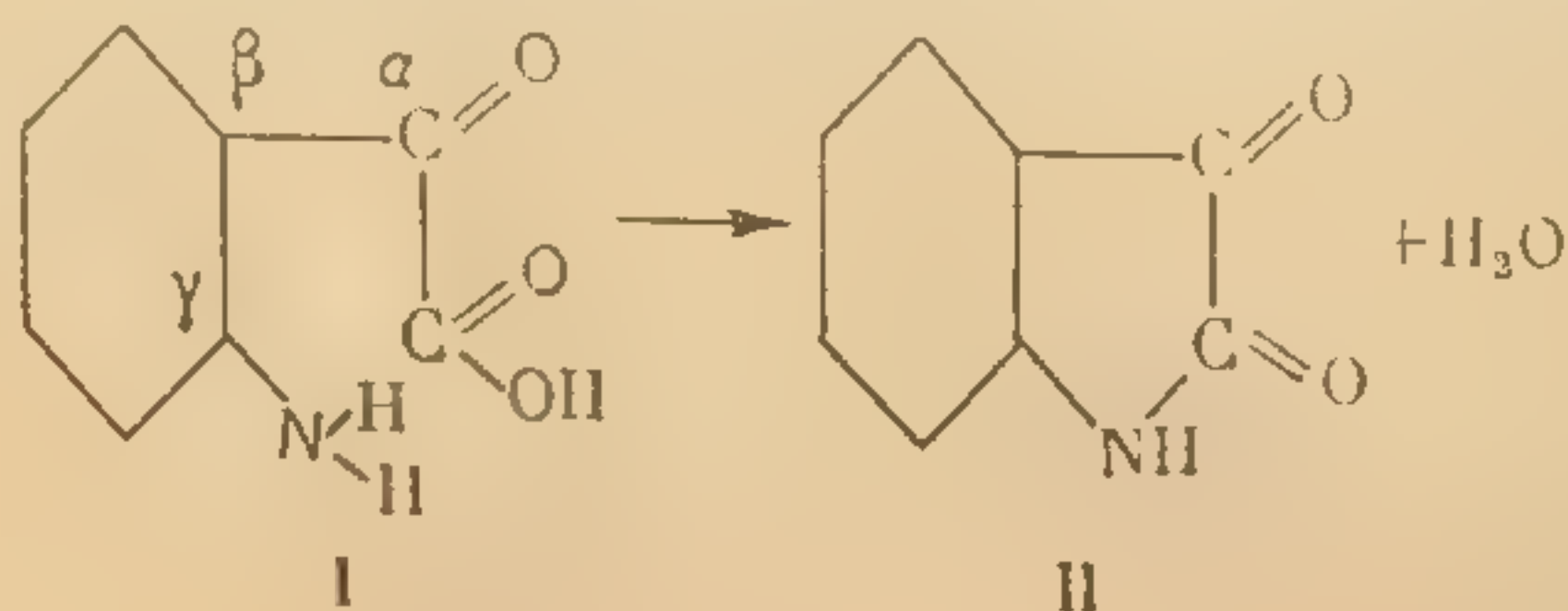
Сырьем для получения атофана служит изатин, являющийся полупродуктом при производстве индиго.

Изатин (II) представляет собой лактам<sup>1</sup> орто-аминофенилглиоксиловой,

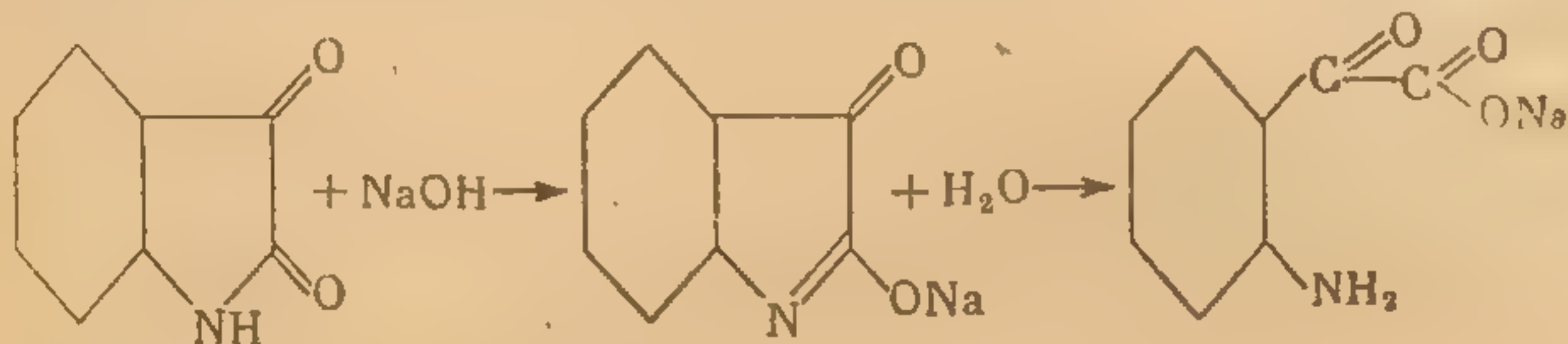
<sup>1</sup> Лактамами называются циклические амиды, образовавшиеся в результате внутримолекулярного ацилирования аминогруппы в γ- и δ-аминокислотах, подобно тому, как γ- и δ-оксикислоты превращаются в результате внутримолекулярной этерификации в циклические сложные эфиры — лактоны.



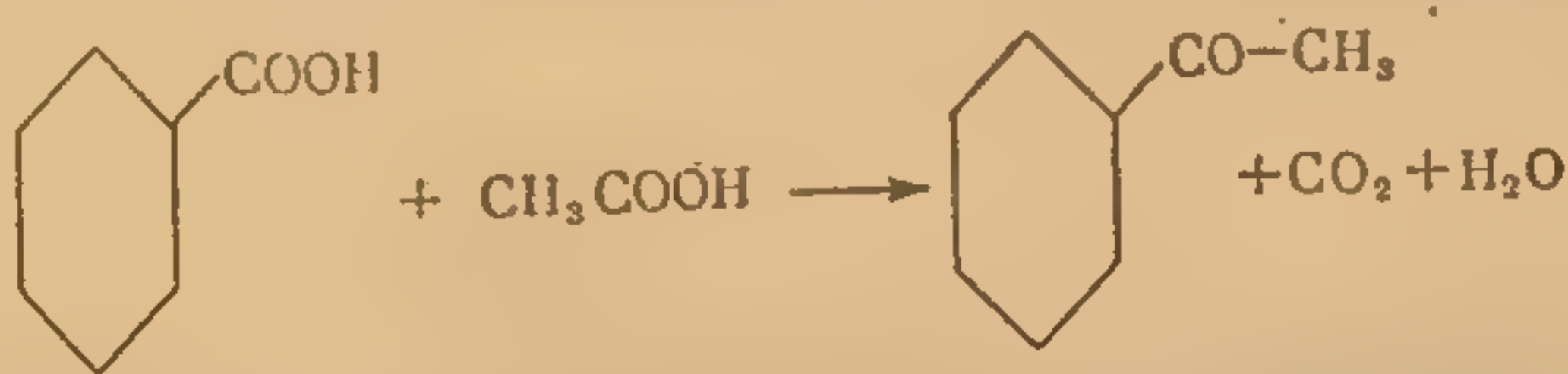
или изатиновой кислоты (I) которая является  $\gamma$ -аминокислотой и поэтому образует внутренний циклический амид:



Изатин представляет собой оранжево-красные призмы, трудно растворимые в воде. Температура плавления  $200^{\circ}$ . С едкой щелочью изатин дает сначала фиолетового цвета раствор натриевой соли енольной формы лактама, которая при нагревании переходит в соль изатиновой кислоты:

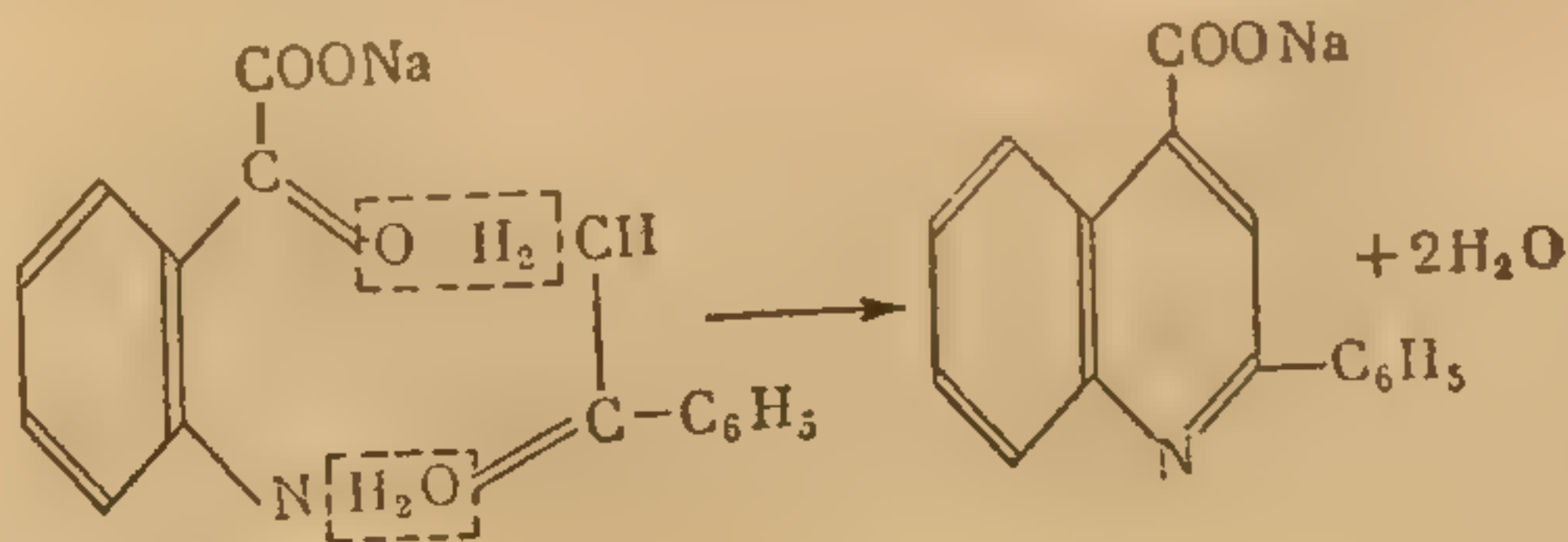


Вторым компонентом для получения атофана служит жирно-ароматический кетон—ацетофенон, или метилфенилкетон, получающийся при пропускании смеси паров бензойной и уксусной кислот над окисью тория ( $\text{ThO}_2$ ) при  $450^{\circ}$  в результате каталитического декарбоксилирования:



Ацетофенон—одна из составных частей парфюмерных композиций, так как обладает запахом черемухи. Он представляет собой бесцветные листочки, трудно растворимые в воде. Температура плавления  $20^{\circ}$ , температура кипения  $200^{\circ}$ .

Атофан получается конденсацией изатина с ацетофеноном при нагревании в щелочной среде, сопровождающейся выделением двух молекул воды:





§ 4. Производство атофана. Производство атофана распадается на три стадии:

- 1) очистка технического изатина;
- 2) конденсация изатина с ацетофеноном;
- 3) выделение чистого атофана.

1. Очистка изатина. Технический изатин растворяют при нагревании до  $70^{\circ}$  в 5% растворе щелочи с добавлением активированного угля. Затем раствор перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор и при температуре  $60^{\circ}$  подкисляют соляной кислотой до полного осаждения. Выпавший изатин отфильтровывают и промывают на нутче.

2. Конденсация. Изатин растворяют в аппарате с прямым и обратным холодильником в избытке 25—30% щелочи и при нагревании до  $30^{\circ}$  к полученному раствору добавляют ацетофенон при включенном обратном холодильнике. При этом температура реакционной массы самопроизвольно поднимается до  $100—105^{\circ}$ . Когда температура станет спадать, аппарат начинают подогревать, поддерживая температуру  $90—95^{\circ}$  в течение трех часов. Масса в аппарате постепенно загустевает, и мешалку останавливают.

По окончании выдержки обратный холодильник переключают на прямой и отгоняют не вошедший в реакцию ацетофенон острым паром.

Затем в аппарат добавляют гидросульфит и массу передают в кристаллизатор, где медленно охлаждают до  $20^{\circ}$  при перемешивании. Для более полного осаждения в кристаллизатор добавляют поваренную соль. Выпавший атофан-натрий отфильтровывают и промывают насыщенным раствором поваренной соли.

3. Выделение чистого атофана. Отфильтрованный влажный атофан-натрий растворяют в горячей воде и раствор нейтрализуют соляной кислотой до отсутствия щелочной реакции на фенолфталеин. После этого добавляют активированный уголь и гидросульфит и после часового перемешивания раствор перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, где горячий раствор подкисляют 5% соляной кислотой до реакции на конго. После этого теплую массу отфильтровывают, промывают водой до отсутствия реакции на хлор, сушат при  $75—85^{\circ}$  и проверяют на отсутствие примесей.

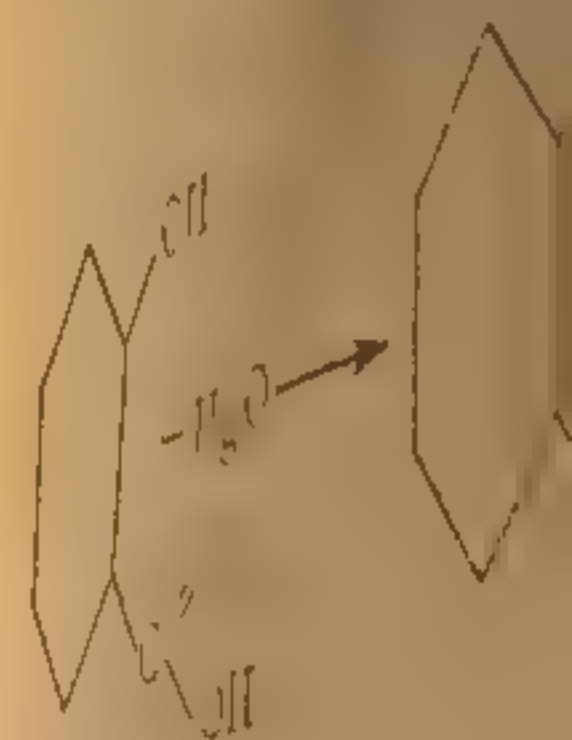
§ 5. Ртутно-салициловые препараты. Ртуть применялась в качестве терапевтического средства с древних времен.

До открытия сальварсана (1905) она была единственным эффективным препаратом для лечения сифилиса. Старые неорганические препараты ртути в настоящее время вышли из употребления вследствие их токсичности, но некоторые органические препараты ртути вошли в медицинскую практику. Они имеют ограниченное применение в качестве противосифилитических средств и только частично являются ценными диуретическими и антисептическими препаратами.

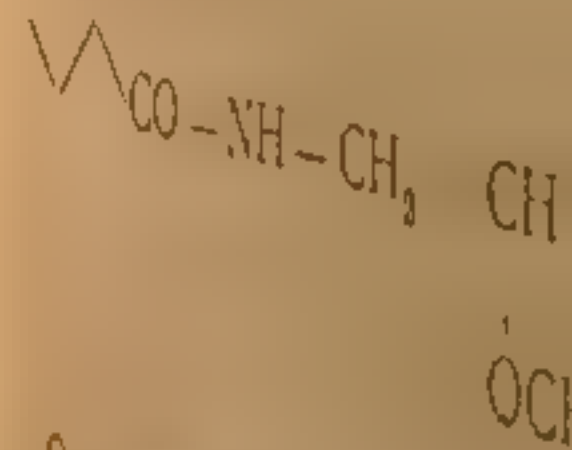
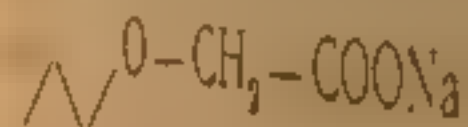
Органические соединения ртути отличаются от неорганических способностью образовывать ионы ртути. Так, например, большинство ртутных органических соединений не дает осадка с сероводородом.

Воднорастворимые органические соединения ртути являются главным образом диуретиками, оказывая непосредственное влияние на баланс воды и соли между тканями и кровью. Соединения, нерастворимые в воде, обладают противосифилитическим действием, но лишены диуретических свойств.

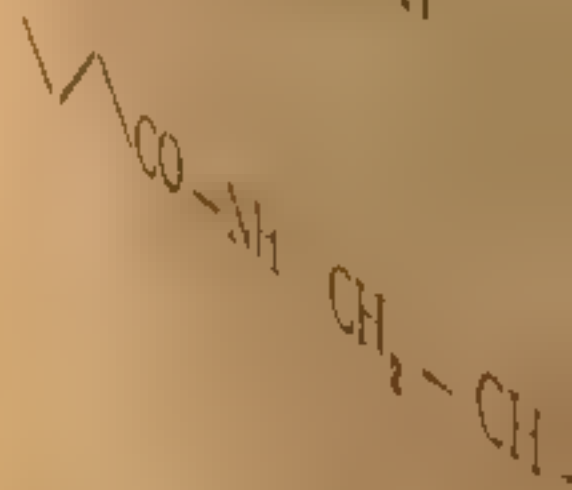
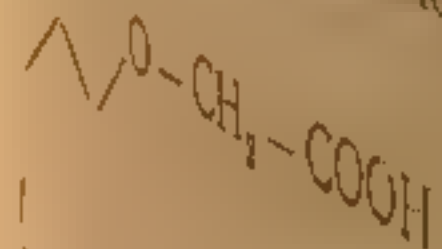
К последнему типу ртутных соединений принадлежит простейший ртутно-салициловый препарат — меркурисалициловая кислота (ГФVIII, 307), представляющая собой смесь внутримолекулярных ртутных орто- и пара-ангидросолей салициловой кислоты, получаемых при действии салициловой кислоты на окись ртути. Сначала образуется основ-



В качестве лечебного и ГР более сложный ртутно-салицилат (357), представляющий собой сое

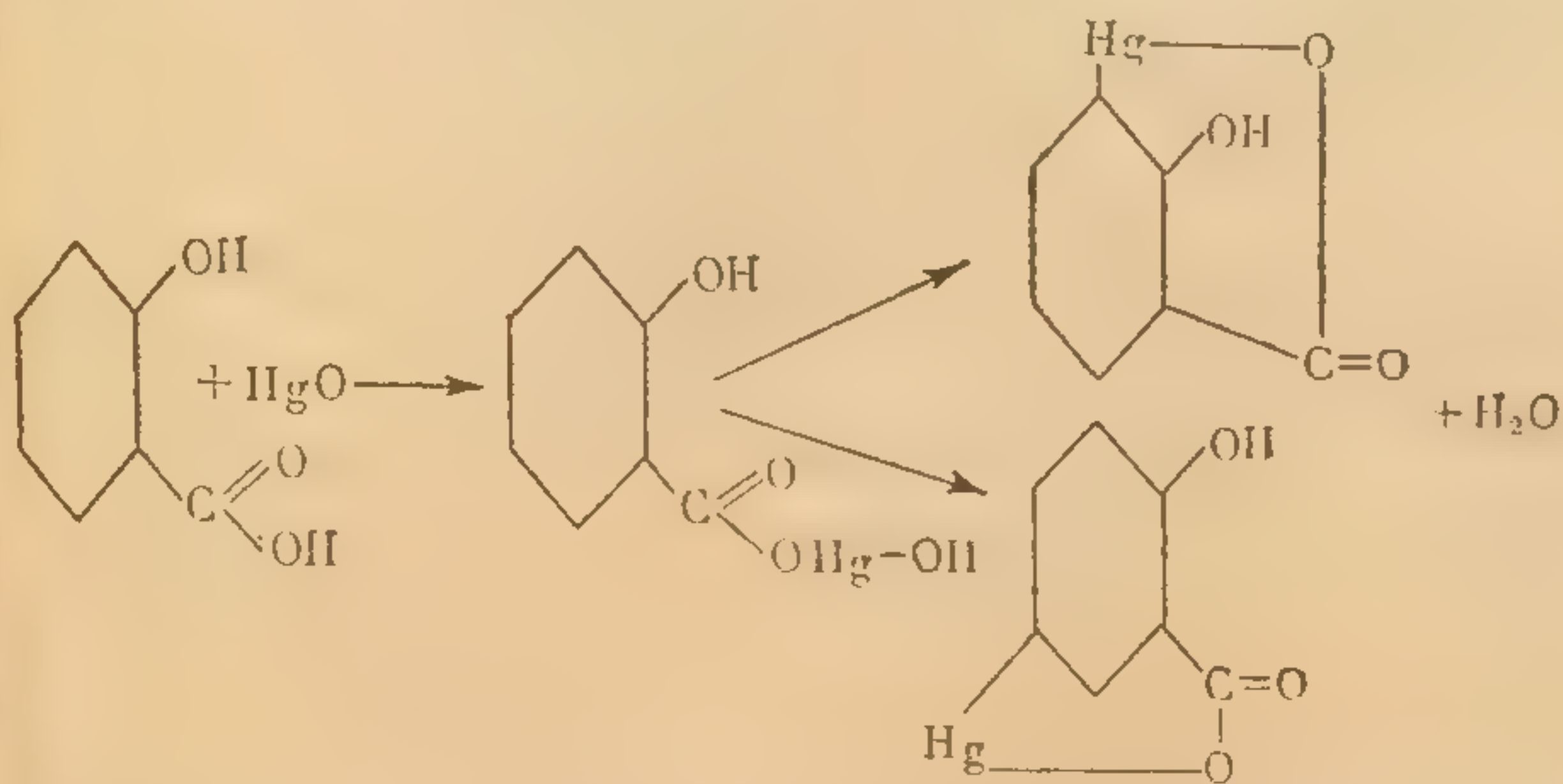


Он получается из ртути и салициловой кислоты

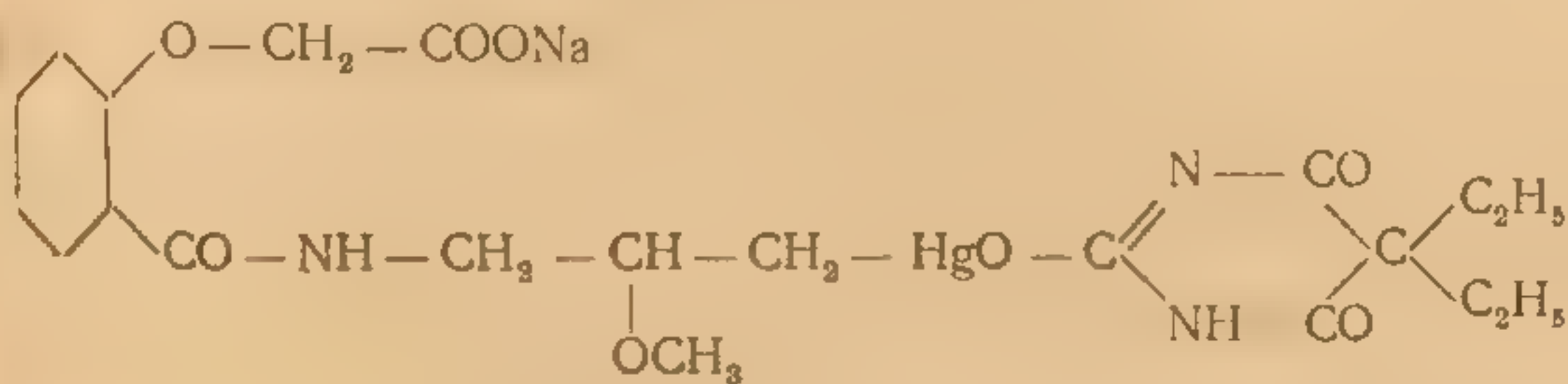




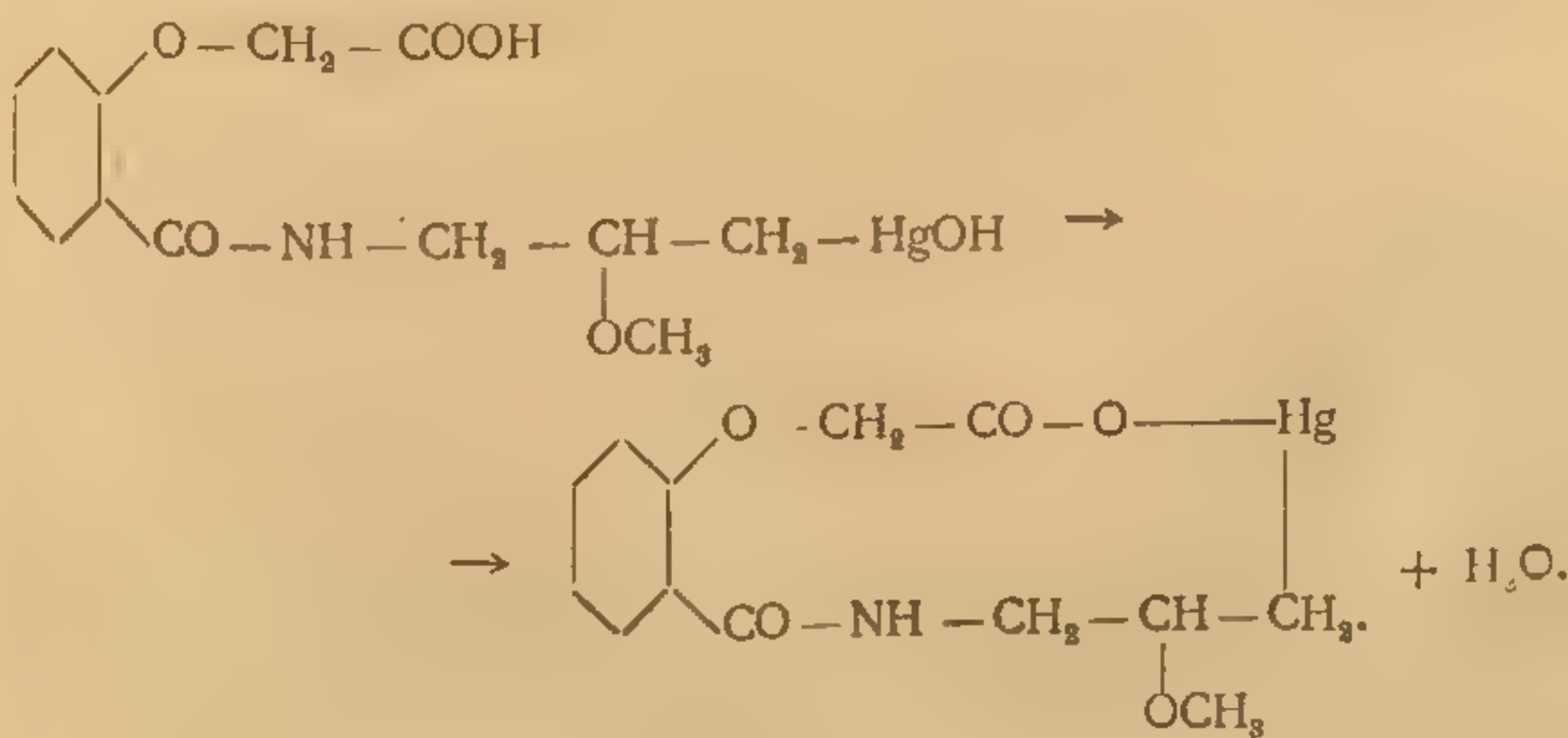
вая ртутная соль салициловой кислоты, которая затем переходит в ангидроформу за счет гидроксила основной соли и подвижного атома водорода бензольного кольца в орто- или пара-положении к гидроксилу (заместителю первого рода; см. часть I, Галогенирование, § 4):



В качестве мочегонного и противовоспалительного средства применяется более сложный ртутно-салициловый препарат—меркузал (ГФ VIII, 357), представляющий собой соединение строения:

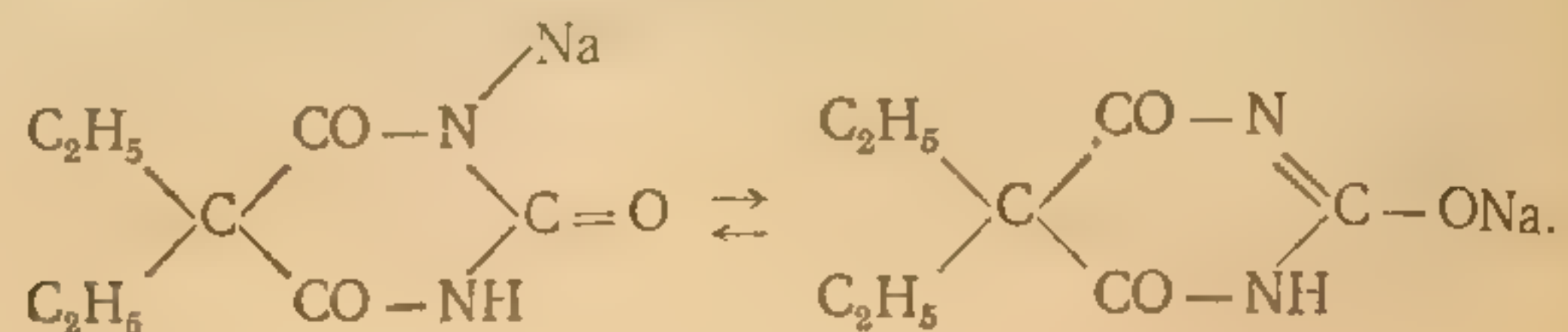


Он получается из меркузаловой кислоты, являющейся внутренней ртутной ангидросолью метоксипропиламида салицилуксусной кислоты:





Вторым компонентом является мединал, т. е. натриевая соль диэтилбарбитуровой кислоты:



Меркузал действует сильно диуретически и обладает полным отсутствием кумулятивного действия, так как вся содержащаяся в нем ртуть выводится с мочой. Выпускается в виде 10% раствора в ампулах для внутривенных инъекций.

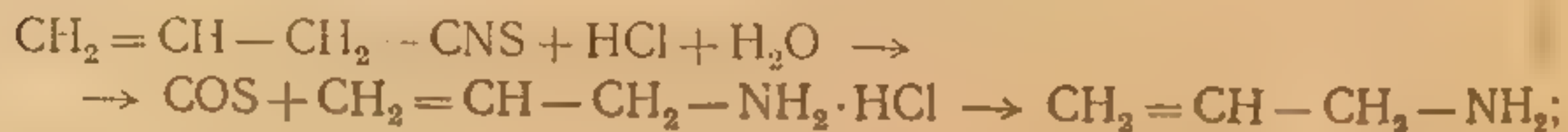
Меркузаловая кислота—белый порошок горького вкуса. В воде почти нерастворима, легко растворяется в щелочах с образованием солей. Из растворов солей снова выделяется кислотами, в том числе и углекислотой. При нагревании до 175° разлагается.

Синтез меркузаловой кислоты проводится по следующей схеме:

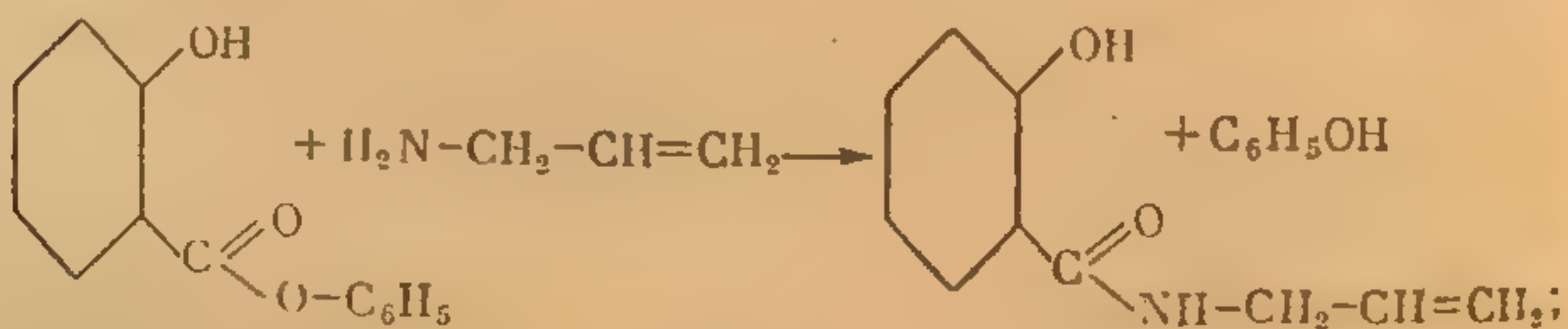
1) получение аллилгорчичного масла действием на хлористый аллил роданистым аммонием:



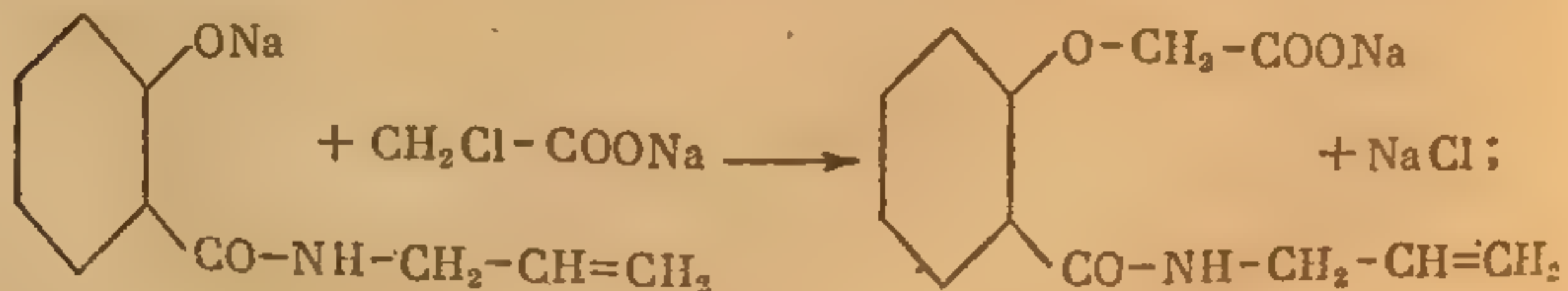
2) получение аллиламина разложением аллилгорчичного масла соляной кислотой с последующим выделением щелочью:



3) получение аллиламида салициловой кислоты действием аллиламина на салол:

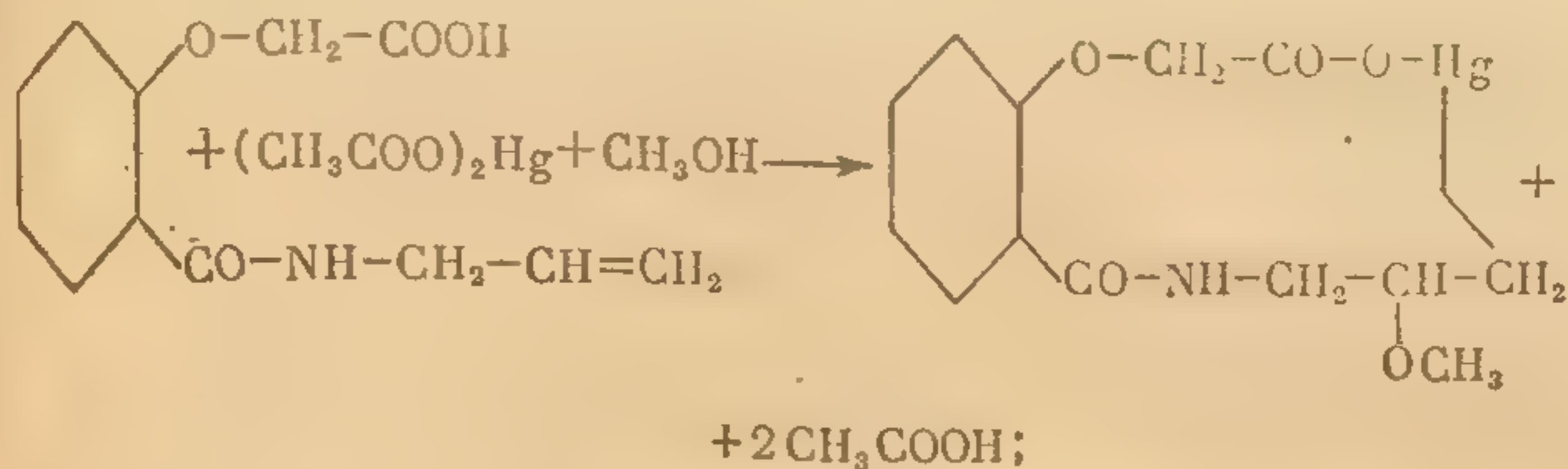


4) получение аллиламида салицилуksусной кислоты действием на натриевую соль аллиламида салициловой кислоты натриевой солью монохлоруксусной кислоты и последующим выделением свободной кислоты подкислением:

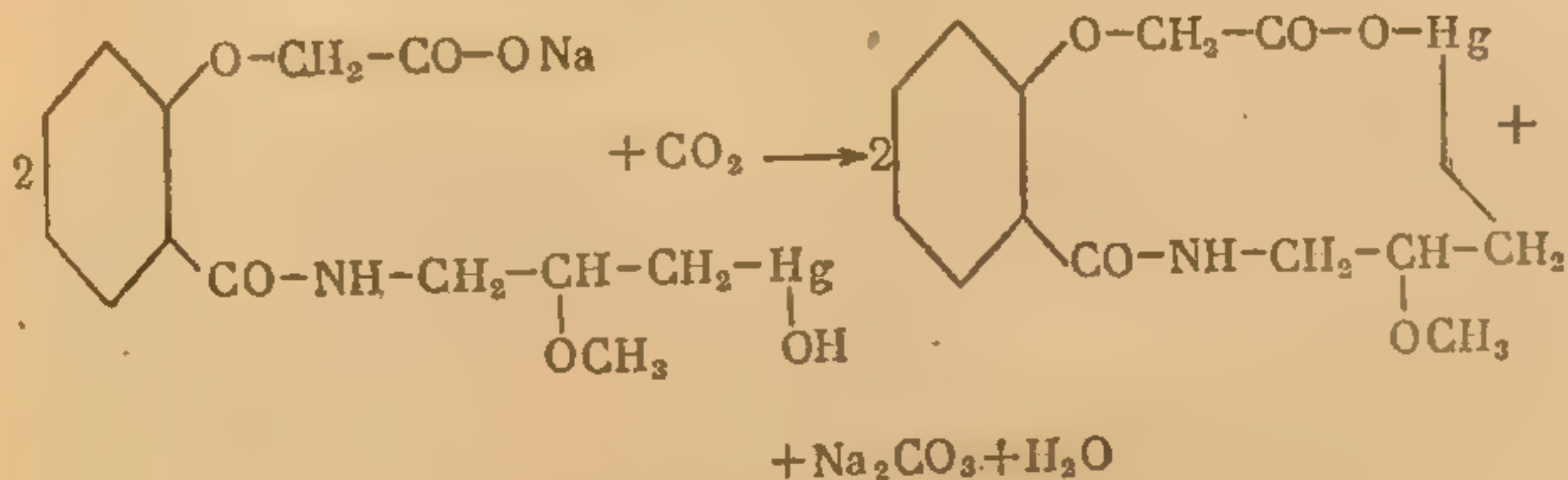
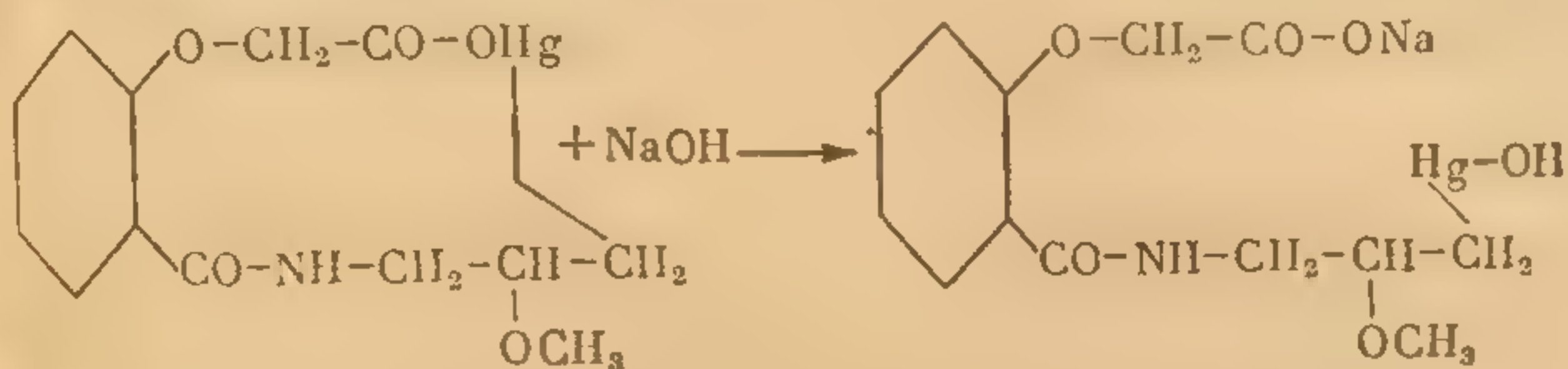




5) получение меркузальной кислоты действием на аллиламид салицилуксусной кислоты уксуснокислой ртутью в присутствии абсолютного метилового спирта:



6) очистка меркузальной кислоты переводом ее в натриевую соль и обратным выделением углекислым газом:



#### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Какова взаимосвязь действия диуретических и противоподагрических средств и к каким классам органических соединений они относятся.
2. Какие пуриновые алкалоиды обладают диуретическим действием.
3. Опишите производство теофиллина из метилкофеина.
4. Что представляет собой атофан.
5. Что такое изатин и каковы его химические свойства.
6. Какова схема производства атофана из изатина.
7. Опишите производство атофана.
8. Что такое меркузал и в чем преимущества его действия по сравнению с другими ртутными препаратами.
9. Какова схема синтеза меркузальной кислоты.



## ГЛАВА VII

### АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА

§ 1. Характер антисептического и дезинфекционного действия. Все рассмотренные в предыдущих главах лекарственные препараты относились к числу симптоматических средств, т. е. не уничтожающих причины заболевания, а лишь устраняющих его симптомы (боль, кашель, сердечную слабость и т. д.).

Назначением же антисептических и дезинфекционных средств является борьба с самими болезнетворными микробами. Средства, предназначенные для уничтожения микроорганизмов во внешней среде, называются дезинфекционными, а предназначенные для наружного или внутреннего употребления—антисептическими.

Понятно, что дезинфекционные средства более токсичны и не могут применяться на живой ткани в силу своего разрушающего действия.

Механизм действия этих лекарственных веществ заключается в разрушении протоплазмы, составляющей содержимое простейших микроорганизмов, вследствие вступления с ней в химическое взаимодействие.

Антисептические и дезинфекционные средства могут быть классифицированы следующим образом.

1. Хлор- и иодпроизводные, в которых эти галогены слабо связаны с молекулой органического вещества и оказывают либо непосредственное галогенирующее, либо окисляющее действие и тем самым уничтожают болезнетворные микроорганизмы. Сюда относятся хлорамины и иодоформ.

2. Производное формальдегида, являющегося сильным протоплазматическим ядом,—уротропин.

3. Гидроксильные производные фенольного характера—гваяколовые препараты, а также салол и бензонафтол.

4. Оксихинолиновое производное—хинозол.

5. Производное акридина—риванол.

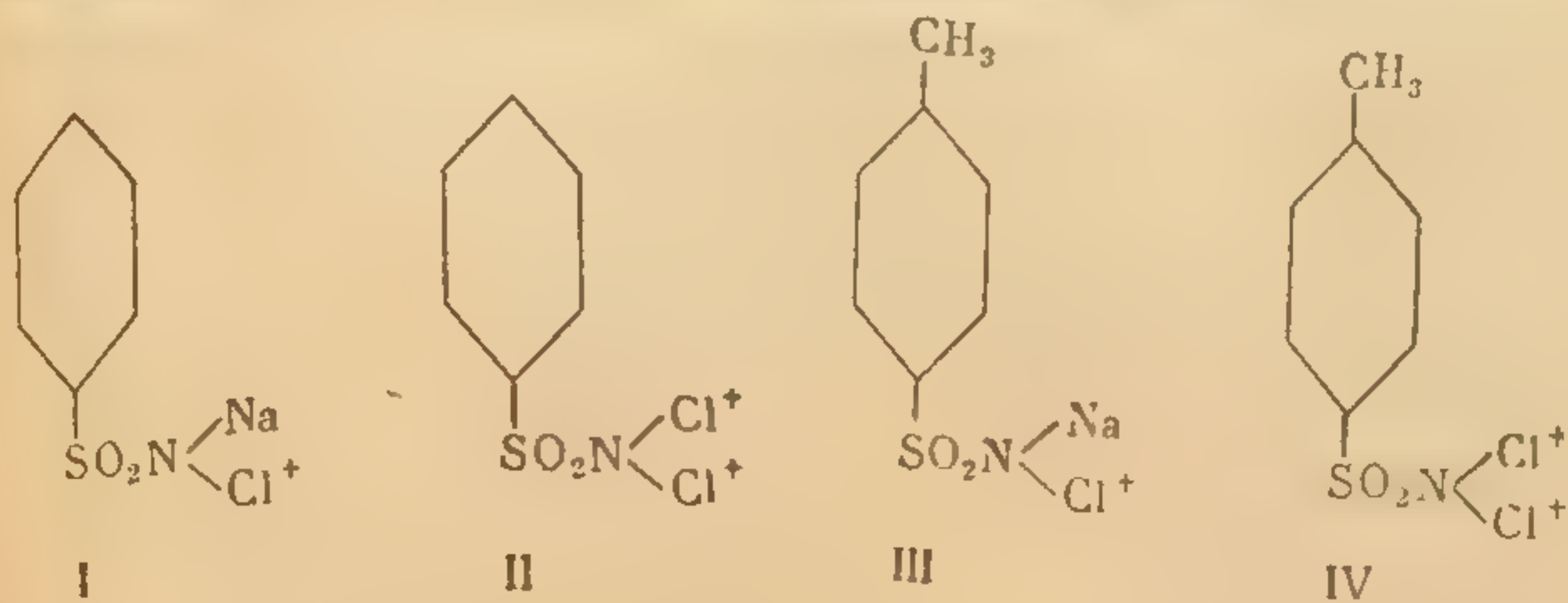
6. Синтетическое антибиотическое вещество—синтомицин.

§ 2. Хлорамины и их получение. Хлораминами называются производные амида бензол- или толуолсульфокислоты, в котором один или оба атома водорода амидной группы замещены положительно заряженным атомом хлора. Они являются органическими аналогами гипохлоритов (см. часть I, Галогенирование, § 2), но отличаются от них своей стойкостью при хранении и отсутствием щелочности.

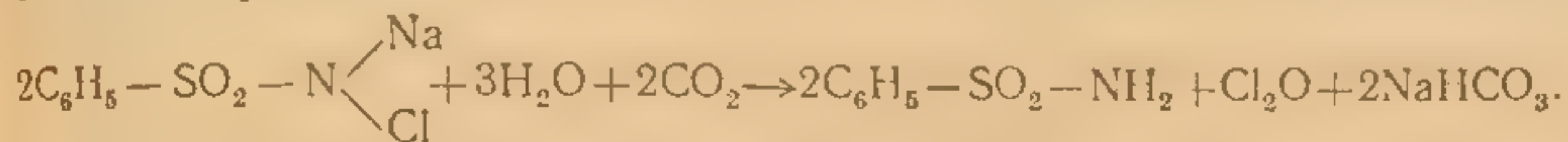
В зависимости от исходного углеводорода—бензола или толуола—хлорамины имеют соответственно индекс «Б» или «Т», а в зависимости от того, содержат ли они один или два атома хлора, называются хлорамином или дихлорамином; в хлораминах второй атом водорода амидогруппы замещен атомом натрия.



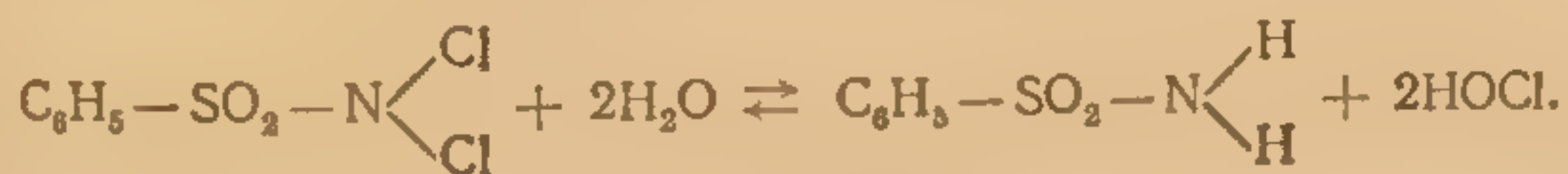
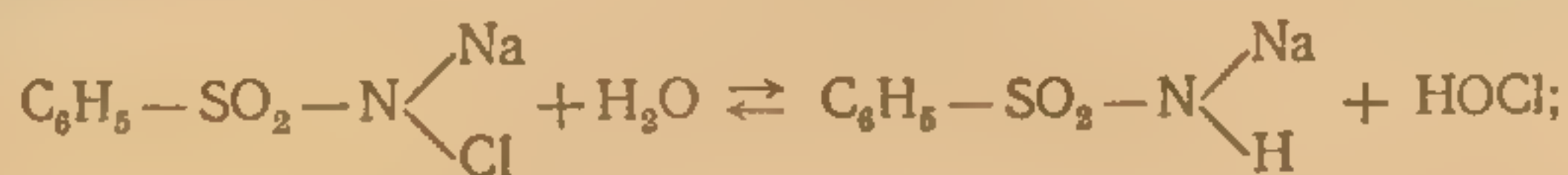
Таким образом, существуют следующие хлорамины: хлорамин Б (I), дихлорамин Б (II), хлорамин Т (III) и дихлорамин Т (IV):



Хлорамины—белые кристаллические вещества со слабым запахом окиси хлора (ангидрида хлорноватистой кислоты  $\text{Cl}_2\text{O}$ ), напоминающим запах хлора и образующимся вследствие разложения хлорамина углекислотой и влагой воздуха:

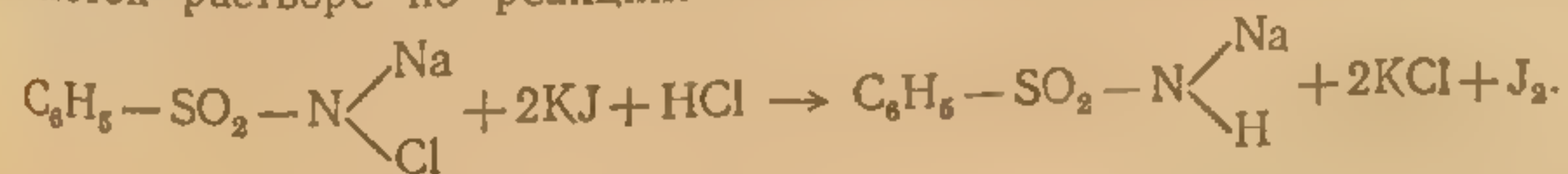


При быстром нагревании они взрываются, а при гидролизе выделяют хлорноватистую кислоту, от которой и зависит их окисляющее действие:



Из приведенных уравнений видно, что дихлорамины—вдвое активнее хлораминов. Однако дихлорамины менее удобны в применении вследствие их нерастворимости в воде (они растворимы лишь в органических растворителях).

Хлорамин Б, бензолсульфохлорамид натрия (ГФVIII, 117), кристаллизуется с тремя молекулами воды и содержит от 25 до 29% «активного» хлора, определяемого иодометрически в подкисленном соляной кислотой растворе по реакции:



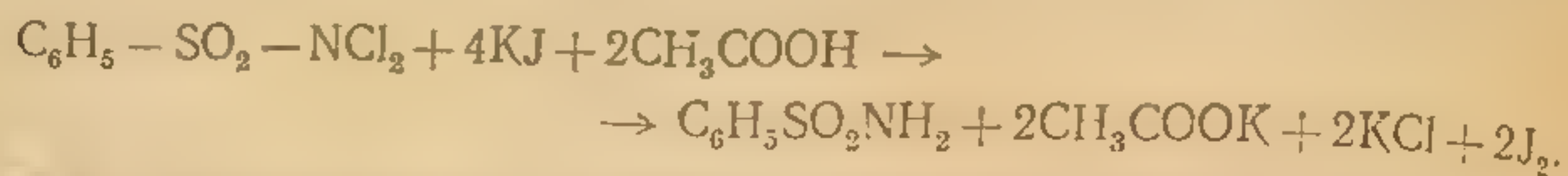
Применяется хлорамин Б в 1—5% растворах как дезинфицирующее средство, а также как антисептик для спринцеваний и полосканий и при поранениях.

Это весьма стойкий препарат: потеря активного хлора за год при хранении в сухом виде не превышает 0,1%, а в растворе—1%.

Дихлорамин Б, бензолсульфодихлорамид (ГФVIII, 152), по виду и запаху сходен с хлорамином Б, но нерастворим в воде. Количественное определение «активного» хлора, содержание которого должно



быть не менее 60%, производится в хлороформном растворе, подкисленном уксусной кислотой, по реакции:



Процесс производства хлорамина начинается со стадии получения хлорангидрида соответствующей сульфокислоты. В военное время, когда имелись большие количества отходного пара-толуолсульфохлорида от производства сахарина, вырабатывался преимущественно хлорамин марки Т. В мирное время более выгодно исходить из бензола, дающего с хлорсульфоновой кислотой непосредственно требуемый сульфохлорид без каких-либо изомеров.

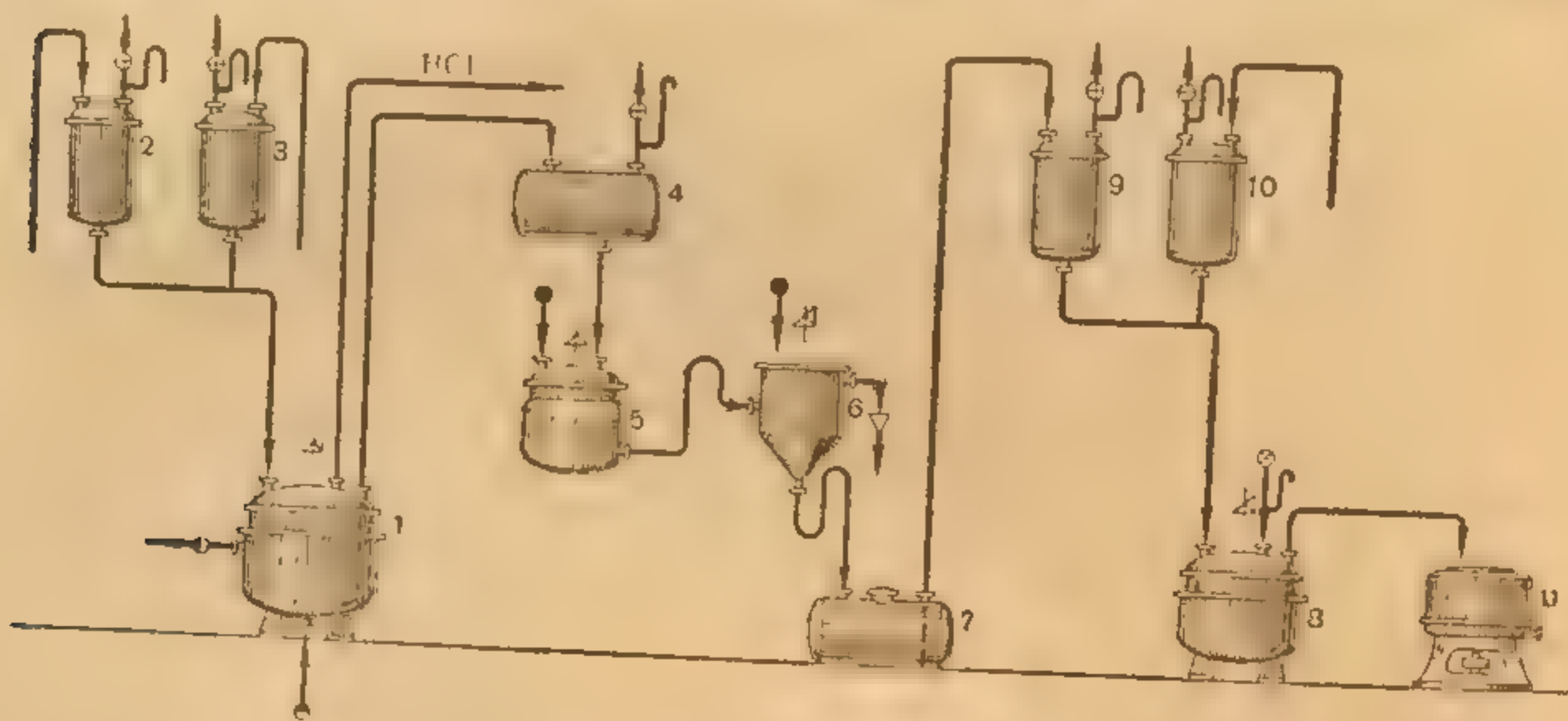
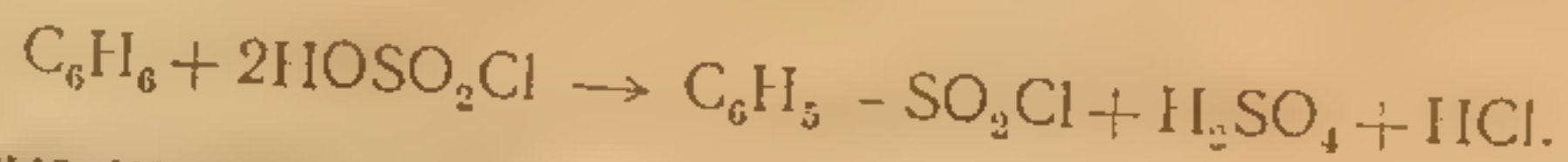


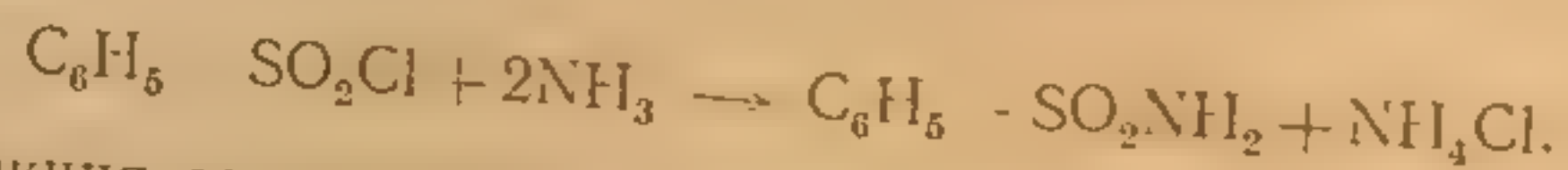
Рис. 71. Схема производства бензолсульфида.

Эта стадия производства (рис. 71). была описана в главе о сульфировании (см. часть 1, Сульфирование, § 8) и выражается следующим уравнением



Основные условия ее нормального протекания—избыток хлорсульфоновой кислоты при хлорсульфировании и низкая температура при разложении избытка хлорсульфоновой кислоты водой.

Вторая стадия производства (рис. 71)—получение амида бензолсульфо-  
нокислоты действием аммиака (см. часть I, Ацилирование, § 6) по уравне-  
нию реакции:



Эта реакция осуществляется путем постепенного приливания бензолсульфохлорида к водному раствору аммиака при энергичном перемешивании и хорошем охлаждении. Выпавший нерастворимый амид отфильтровывают и отмывают водой от хлористого аммония.

Последняя стадия производства (рис. 72)—обработка бензолсульф-  
амида гипохлоритом натрия, причем кислотный атом водорода амидогруп-



Затем реакционную массу  
сырья, после ее перегонки  
содержащих грассей, в частях  
содержащих в кристаллической  
форме и сушат при ком.

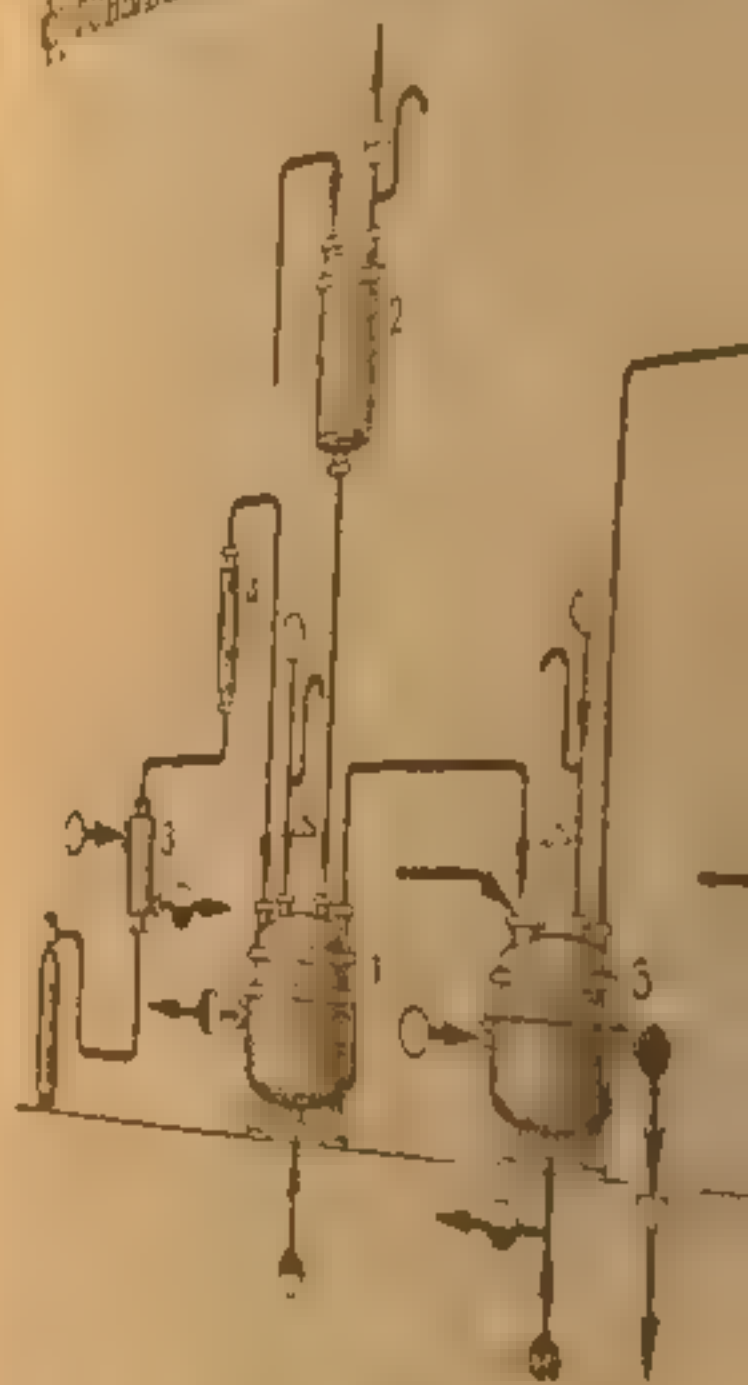
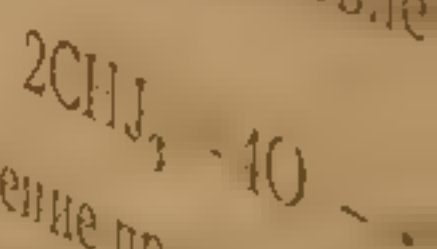


Рис. 72. Система п...

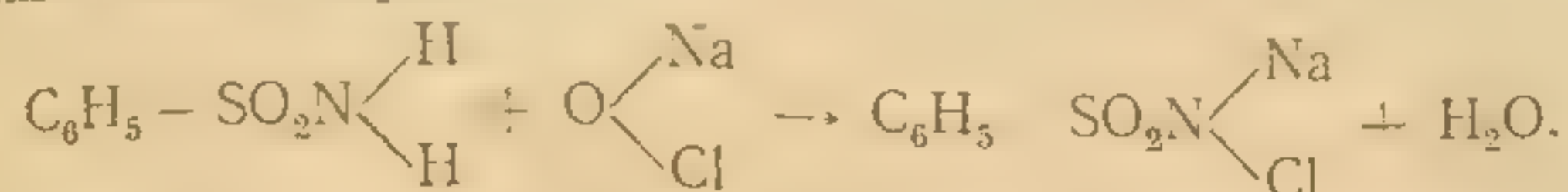
§ 3. Иодоформ и его получение  
спиртовую хлороформа, по действию  
действительна



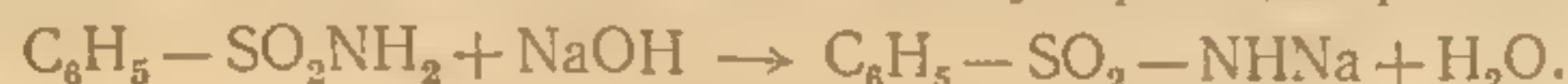
Такое разложение протекает с  
достоинством и подформам. Одн  
ствия, обеспечивающие его  
не действует антисептика и с  
Всего же лечение с арсеном и с  
и антисептика и с арсеном и с  
а также и с антисептиками и с  
Иодсферм (ПФVIII, 210)  
продолжается в течение 1-2  
120°. При лечении и с арсеном  
да. Легко выводится, термоста  
Применяется в виде 1-2  
гид.



пы заменяется атомом натрия, а второй обменивается на положительно заряженный атом хлора:



К раствору свежеприготовленного гипохлорита, содержащему лишь небольшой избыток щелочи, постепенно прибавляют бензолсульфамид. С избытком щелочи образуется лишь бензолсульфамид-натрий по реакции:



Затем реакционную массу нагревают до 70° и насыщают поваренной солью, после чего ее передают через друк-фильтр (для освобождения от нерастворимых примесей, в частности, от сульфона, образовавшегося при хлорсульфировании) в кристаллизатор. Выпавший кристаллический осадок отфуговывают и сушат при комнатной температуре.

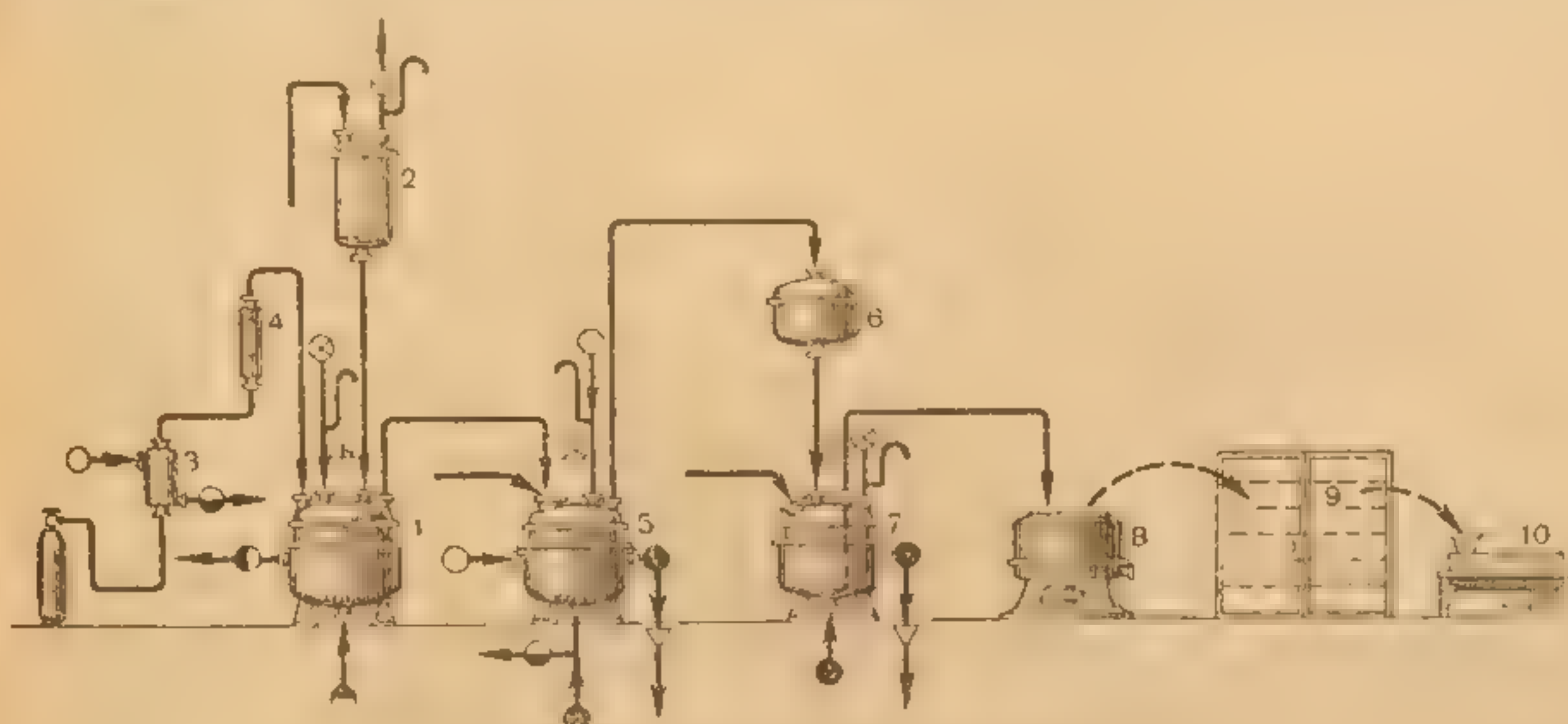
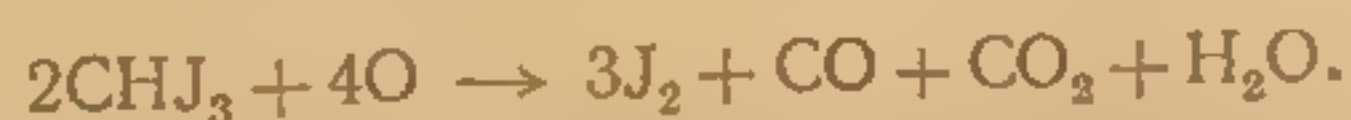


Рис. 72. Схема производства хлорамин Б.

1 — реактор для получения гипохлорита; 2 — мерник для раствора щелочи; 3 — испаритель для хлора; 4 — ротаметр; 5 — реактор; 6 — друк-фильтр; 7 — кристаллизатор; 8 — центрифуга; 9 — сушилка; 10 — сеялка.

§ 3. Иодоформ и его получение. Строение иодоформа  $\text{CHI}_3$  аналогично строению хлороформа, но действие его зависит от выделяющегося при окислении иода:



Такое разложение протекает очень медленно, в чем и заключается основное достоинство иодоформа. Однако для действия иодоформа необходимы условия, обеспечивающие его окисление, поэтому на неповрежденной коже он не действует антисептически и сам по себе не является бактерицидным. В соприкосновении с кровью или другими жидкостями организма, содержащими окислительный фермент каталазу, иодоформ оказывает действие, аналогичное действию иода.

Иодоформ (ГФVIII, 316) — блестящие желтые кристаллы или порошок сильного своеобразного запаха, почти нерастворимые в воде, растворимые в спирте и в органических растворителях. Температура плавления 116—120°. При нагревании и на свету иодоформ разлагается с выделением иода. Легко возгоняется, перегоняется с паром.

Применяется иодоформ преимущественно в мазях или для присыпки ран.



Основной недостаток иодоформа—его специфический прилипчивый запах. Для устранения его пытались связать иодоформ с какими-либо другими веществами, но это не дало результата, так как получались либо слишком прочные комбинации, в которых пропадали антисептические свойства иодоформа, либо, наоборот, компоненты оказывались настолько слабо связанными, что легко распадались, снова выделяя иодоформ.

Иодоформ получается методами, аналогичными производству хлороформа, т. е. действием гипоиодита на спирт или ацетон. Однако ввиду большой ценности иода здесь применяются специальные меры для полного его использования, т. е. для перевода всего иодида в гипоиодит.

Если исходят из металлического иода, то предварительно растворяют его на холоду в щелочи, причем половина взятого иода переходит в гипоиодит, а половина—в иодид:



Так как иод обладает способностью вытеснять хлор из кислородных соединений, то для перевода иодида в гипоиодит добавляют гипохлорит:



Если же исходят из иодистых солей (обычно производство иодоформа кооперируют с производством иодосолей для использования маточных растворов последних), то непосредственно действуют на последние раствором гипохлорита.

С хорошим выходом иодоформ получается из ацетона (см. производство хлороформа—Наркотические, § 3) по уравнению:



Порядок производственных операций таков.

При работе с иодом к раствору щелочи добавляют лед и ацетон, затем постепенно прибавляют иод; после этого дают раствор гипохлорита для введения в реакцию второй половины иода, который при растворении в щелочи перешел в иодистый натрий.

При работе с иодосолями к раствору гипохлорита на холоду постепенно приливают раствор иодистой соли и ацетон.

При работе по второму способу к раствору щелочи в футерованном аппарате добавляют лед и при температуре не выше 15—20° (во избежание образования хлората) пропускают хлор до минимального содержания остаточной щелочи, после чего полученному раствору дают отстояться.

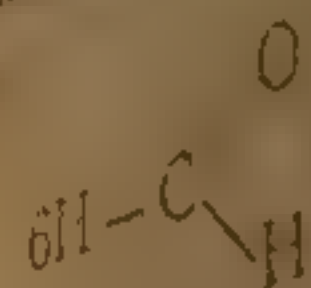
В аппарат из нержавеющей стали, снабженный рассольным охлаждением, загружают прозрачный раствор иодосоли (например, иодистого калия) и при температуре 6—7° добавляют порциями ацетон и отстоявшийся раствор гипохлорита. Работу ведут таким образом, чтобы в реакционной массе не было избытка ни того, ни другого.

Образующийся в результате реакции иодоформ выпадает в осадок. Маточный раствор декантируют сифоном и осадок иодоформа отмывают водой до полного удаления щелочи (проба на фенолфталеин). Затем иодоформ заливают 0,5% раствором соляной кислоты для растворения солей кальция и железа и оставляют стоять в течение 8 часов при перемешивании. После этого снова ведут отмывку водой до исчезновения реакции на ион хлора.

Затем иодоформ отсасывают на нутч-филтре, промывают небольшим количеством спирта и сушат при 35—40° в течение 12—16 часов.

Высушенный иодоформ просеивают, анализируют и фасуют в склянки темного цвета.

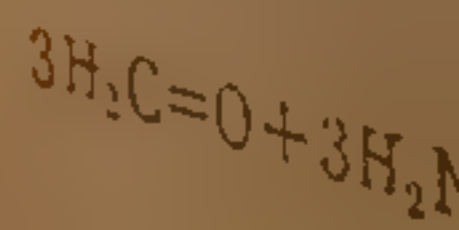
§ 4. Углерод и его соединения  
силы де...  
ком...  
меньше...  
Однако...  
длина...  
эфир...  
пиком...  
чается...  
по уравнению:



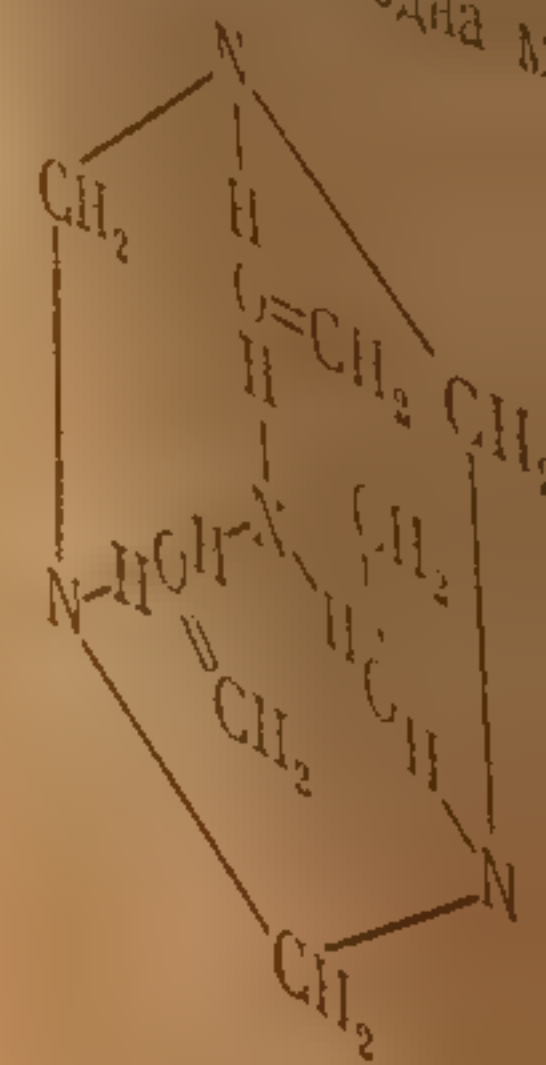
Ему приписывается следующая структура:



Известно, что альдегиды с гидразинами, которые легко по молекулу. Можно было бы ожидать реакцию по уравнению:



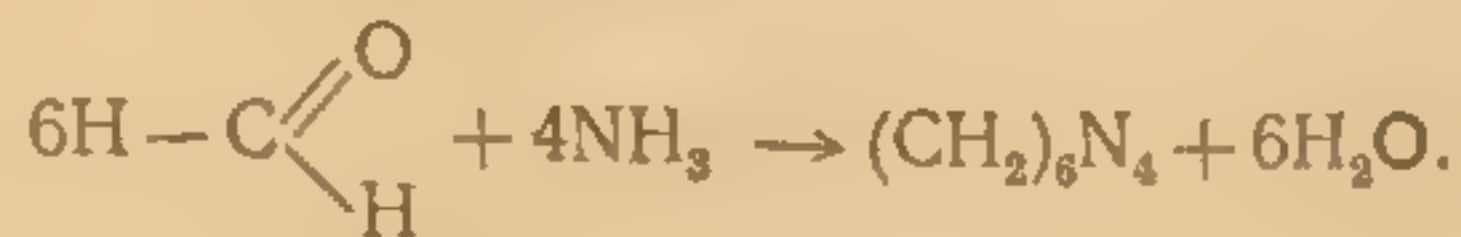
Однако в реакцию вступают гидразины еще одна молекула.



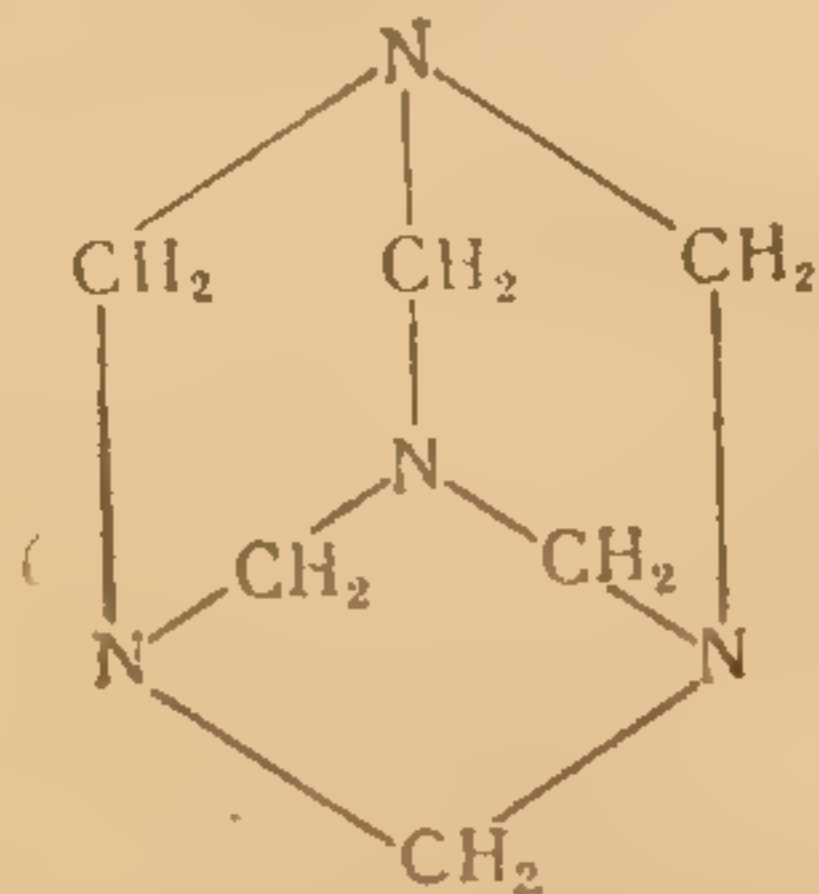


§ 4. Уротропин и его получение. Действующее начало уротропина— сильное бактерицидное вещество—формальдегид. Сам формальдегид слишком ядовит для внутреннего применения или как антисептик для ран и применяется лишь для дезинфекции различных предметов, одежды и помещений.

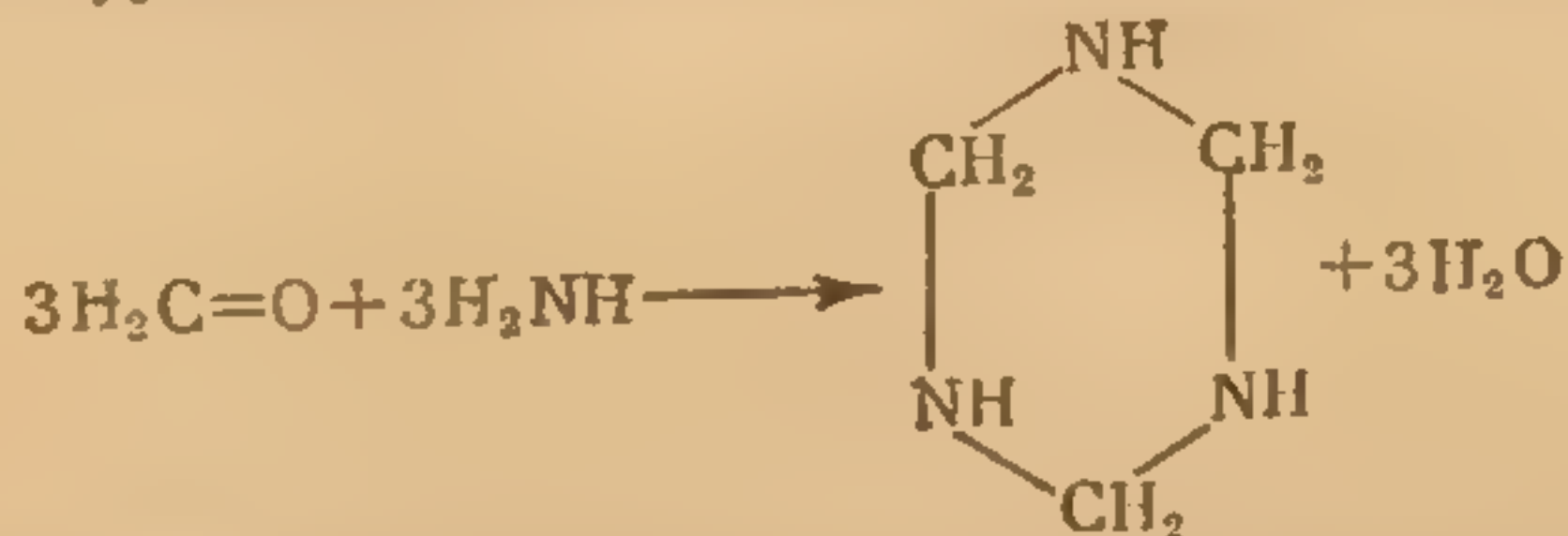
Однако полученное в 1860 г. А. М. Бутлеровым кристаллическое соединение формальдегида с аммиаком нашло широкое применение в качестве эффективного внутреннего антисептика. Это соединение, названное уротропином и по составу являющееся гексаметилентетраминном  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ , получается при взаимодействии формальдегида с водным раствором аммиака по уравнению:



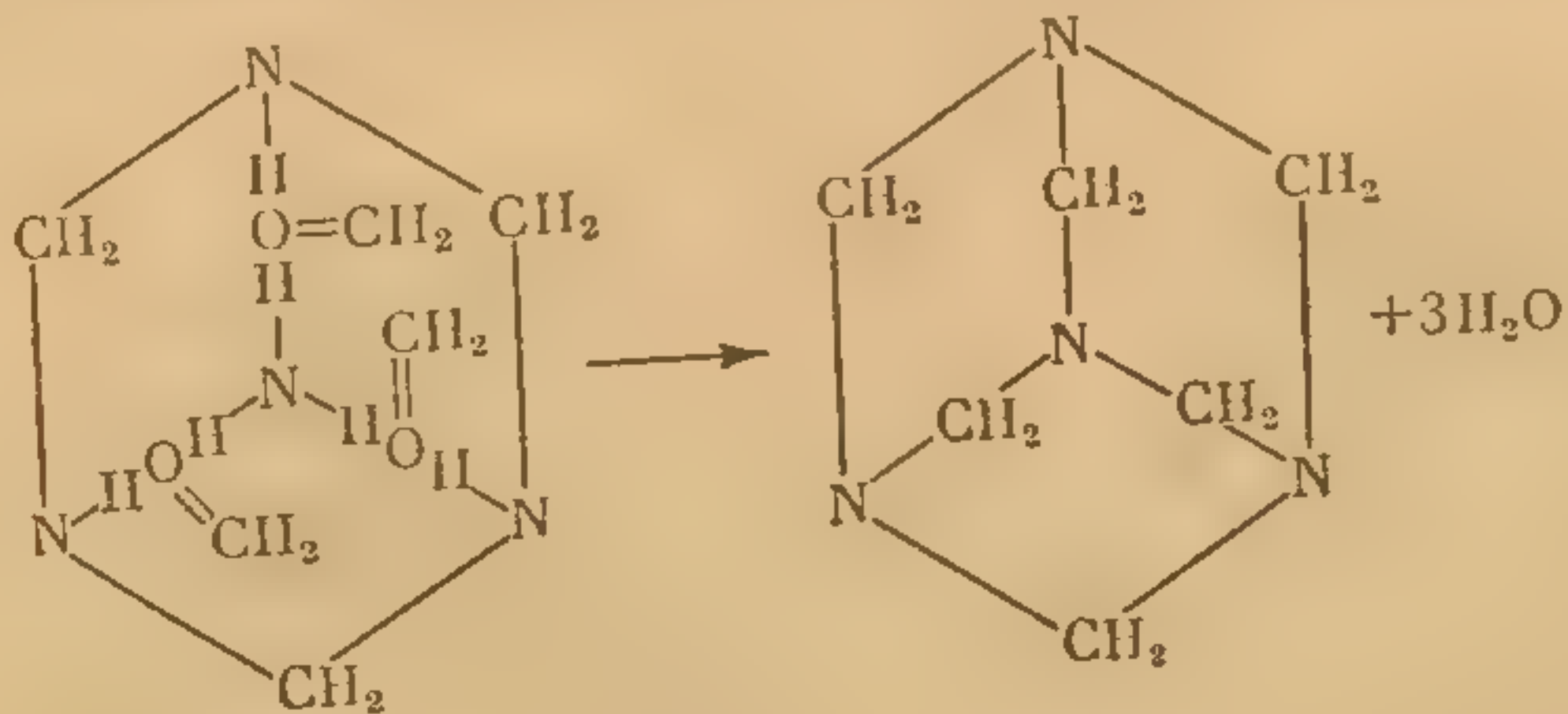
Ему приписывается следующее строение:



Известно, что альдегиды с аммиаком образуют так называемые альдегидаммиаки, которые легко полимеризуются, отщепляя воду, в тройную молекулу. Можно было бы ожидать, что формальдегид с аммиаком будут реагировать по уравнению:



Однако в реакцию вступают еще три молекулы формальдегида, с которыми связывается еще одна молекула аммиака по схеме:

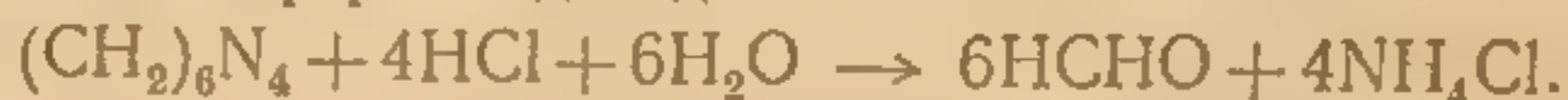




**Уротропин** (ГФVIII, 714)—белый кристаллический очень гигроскопический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса, хорошо растворимый в воде (1 : 1,5), хуже—в спирте (1 : 10). Водный раствор обладает слабо щелочной реакцией. При нагревании уротропин легко сублимируется с частичным разложением, при нагревании водных растворов—гидролизуется, разлагаясь на аммиак и формальдегид:



По отношению к щелочам уротропин устойчив, но кислотами разлагается с выделением формальдегида:



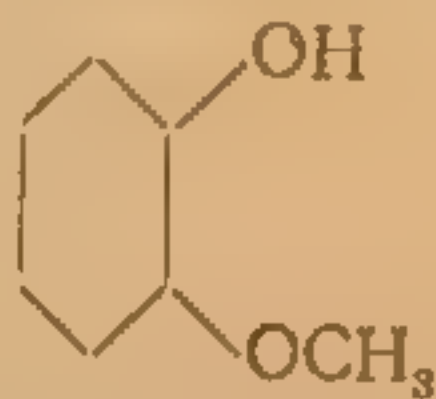
При приеме внутрь уротропин проходит через желудок почти без разложения и всасывается из кишечника в кровь в неизмененном виде, разлагаясь лишь, попав в мочевую систему, при условии кислой реакции мочи. При этом, помимо антисептического эффекта, действие образующегося формальдегида сказывается в том, что он способствует выделению мочевой кислоты в виде метилендимочевой кислоты (растворимость ее в воде 1 : 350 против растворимости мочевой кислоты 1 : 38 000). В связи с диуретическим действием это сообщает уротропину, кроме антисептических, еще и противоподагрические свойства. Уротропин дает со многими лекарственными веществами комплексные соединения (например, уротропинатофан, урострептин и т. п.), что благоприятно отражается на их основном действии.

Сырьем для производства уротропина служат формалин<sup>1</sup> и аммиачная вода. Для получения уротропина к формалину, залитому в реактор, постепенно приливают 25% аммиачную воду при перемешивании и хорошем охлаждении при температуре не выше 50°.

По окончании смешения реакция среды должна быть слабо щелочной и должен ощущаться запах аммиака. Тогда добавляют активированный уголь, передавливают раствор через друк-фильтр и выпаривают в вакууме до кашицеобразного состояния. Закристаллизовавшийся при охлаждении продукт отфуговывают, промывают и сушат при 30—35°. Полученный таким образом технический уротропин очищается на химико-фармацевтических заводах путем перекристаллизации.

**§ 5. Гваяколовые препараты и их получение.** Фенол с давних пор применялся в качестве дезинфекционного средства, несмотря на специфический запах и разрушающее действие на кожные покровы. В настоящее время свободный фенол почти не применяется, но ряд препаратов, содержащих фенольный гидроксил, имеет большое лекарственное значение, особенно гваякол и его производные.

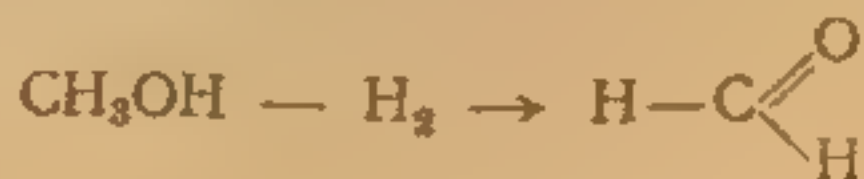
**Г в а я к о л** (ГФVIII, 276), или монометиловый эфир пирокатехина,



содержится в готовом виде в креозоте, или дегте, получаемом при сухой перегонке букowego дерева, но в основном готовится синтетически.

<sup>1</sup> Формалином называется водный 40% раствор формальдегида, который представляет собой газ (температура кипения—21°), обладающий резким удушливым запахом и сильно раздражающий слизистые оболочки.

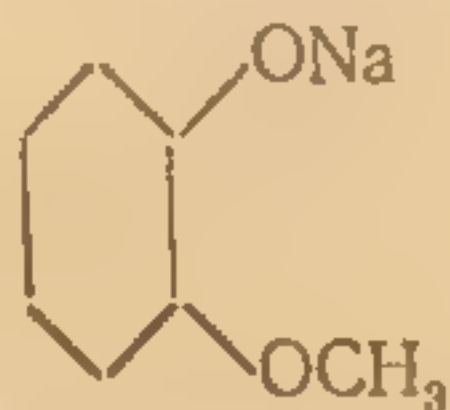
Формальдегид получается путем каталитического дегидрирования метанола:





В чистом виде гваякол образует крупные кристаллы (или сплошную бесцветную массу), обладающие своеобразным ароматическим запахом, трудно растворимые в воде, легко—в органических жидкостях; температура плавления 28—30°, температура кипения 200—205°.

С едкими щелочами дает растворимые в воде гваяколяты, например, гваяколят натрия:

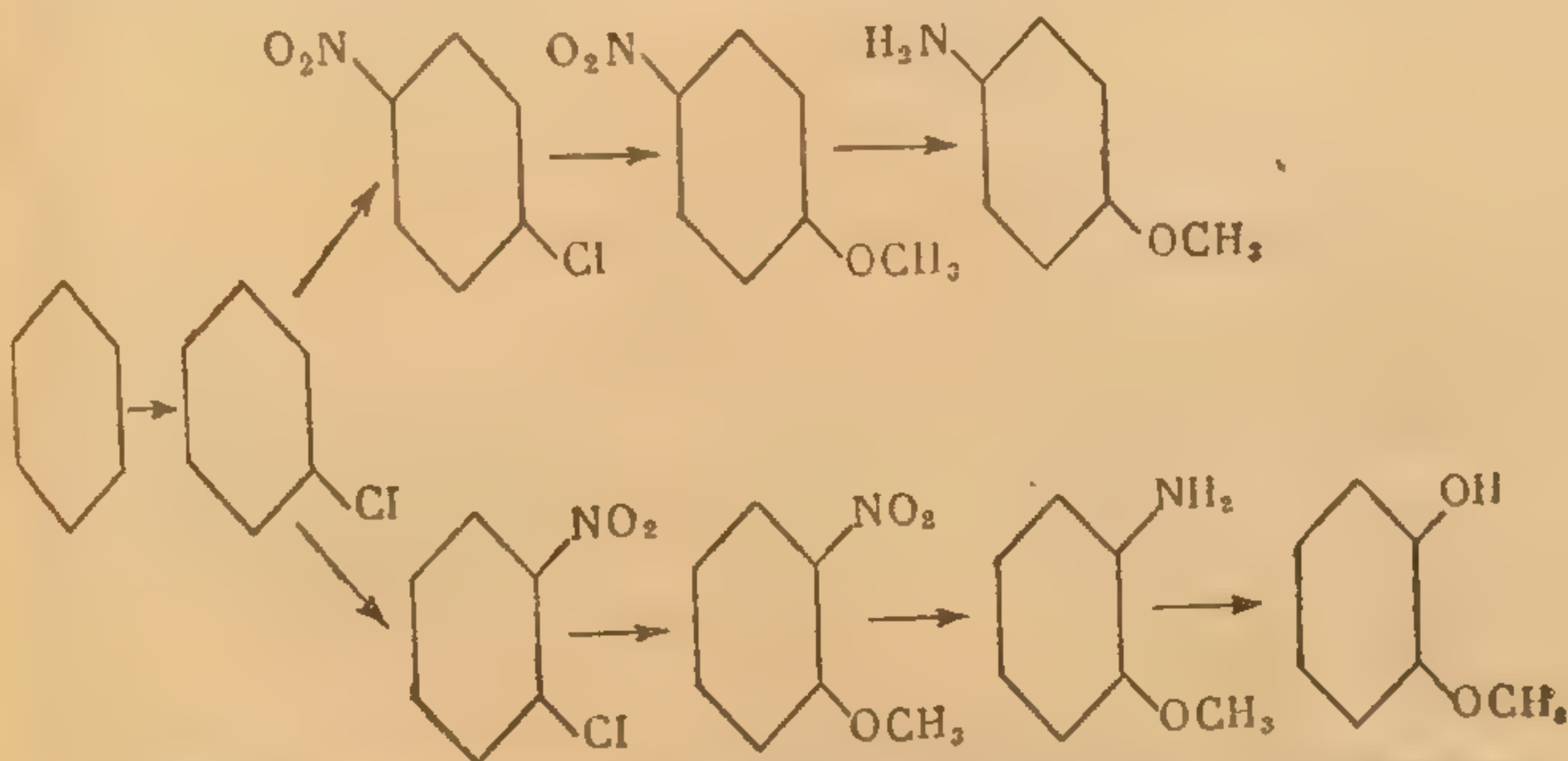


Как вещество, содержащее свободный фенольный гидроксил, дает с хлорным железом характерное фиолетовое окрашивание.

Гваякол является специфическим антисептиком дыхательных путей, но применяется преимущественно как наружное средство благодаря способности всасываться через кожу.

Препятствием для внутреннего применения гваякола служат токсические свойства фенольного гидроксила.

Синтез гваякола в производственных условиях осуществляется по следующей схеме:



В качестве сырья для получения гваякола на химико-фармацевтические заводы поступает орто-аниидин, полупродукт анилино-красочной промышленности.

Введение гидроксильной группы осуществляется через диазосоединение (см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 6).

Диазотирование ведут с серной, а не с соляной кислотой для того, чтобы избежать обмена диазогруппы на атом хлора и чтобы не иметь в реакционной массе летучей кислоты.

Для получения хорошего выхода разложение ведут в присутствии медного купороса как катализатора, причем холодный диазораствор постепенно приливают к нагреваемому острым паром и кипящему при 105—110° раствору медного купороса с серной кислотой.

Получаемый при разложении диазосоединения гваякол тут же удаляется из реакционной массы отгонкой с водяным паром во избежание



азосочетания с поступающей в реакционный раствор солью орто-метоксифенилдиазония.

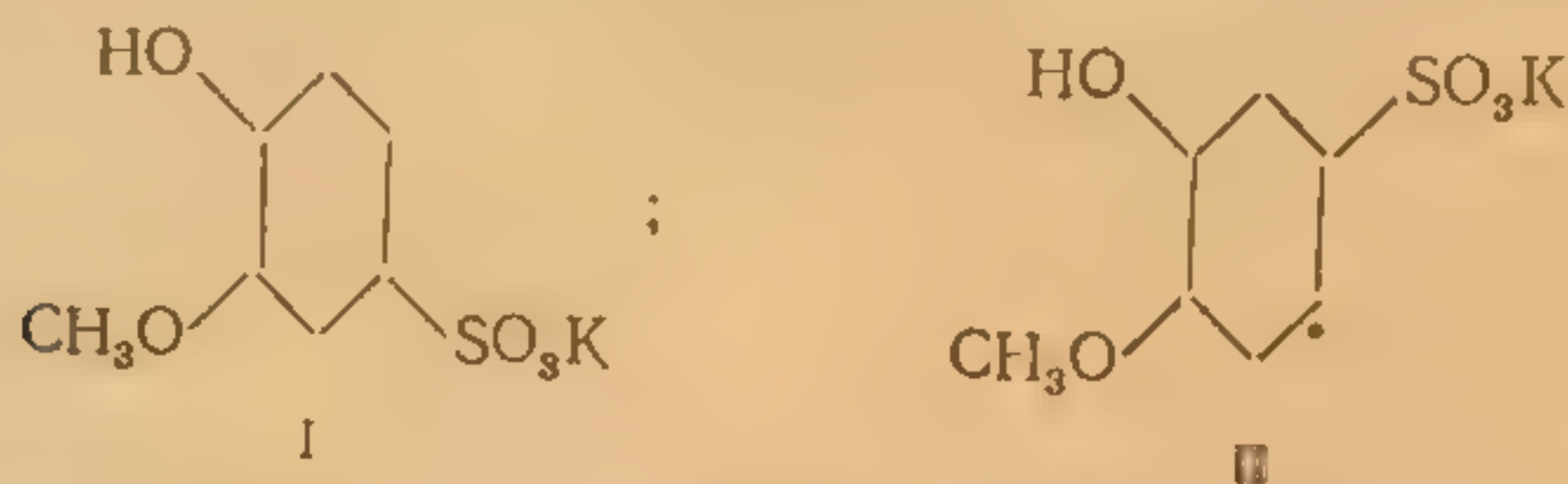
Для выделения гваякола отогнанную массу подщелачивают для перевода гваякола в нелетучий с водяным паром гваяколят и затем упаривают.

Из упаренного раствора гваяколята подкислением снова выделяют свободный гваякол.

Гваякол, выделившийся из упаренного раствора, насыщенного сульфатом натрия, всплывает наверх. Его отделяют на делительной воронке и перегоняют из алюминиевого вакуум-аппарата при температуре 120—130° и остаточном давлении около 20 мм ртутного столба. Отогнанный гваякол собирают в обогреваемые алюминиевые приемники, откуда передают в кристаллизатор, где он затвердевает при размешивании.

Большая часть вырабатываемого гваякола служит промежуточным продуктом для получения его производных—тиокола и дуотала, применяемых внутрь.

Тиокол получается прямым сульфированием гваякола (см. часть I, Сульфирование, § 11) и является смесью калиевых солей сульфокислот гваякола, из которых один изомер (I) называется солью пара-гваяколсульфокислоты, а другой (II)—солью мета-гваяколсульфокислоты:

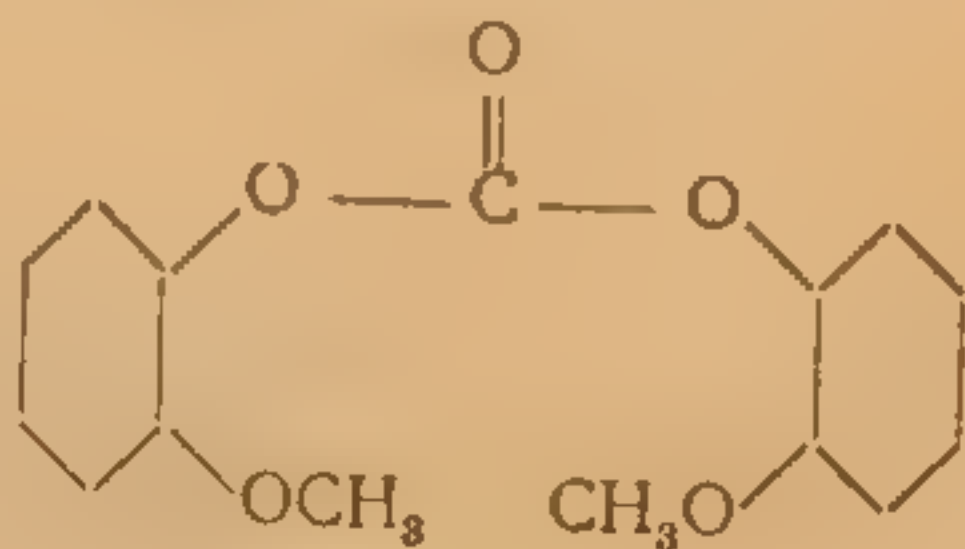


**Т и о к о л** (ГФVIII, 653)—белый кристаллический порошок горьковато-соленого вкуса, хорошо растворимый в воде и благодаря этому хорошо всасываемый в желудочно-кишечном тракте. Вследствие наличия смеси двух изомеров температура плавления колеблется в пределах 205—220°.

Водные растворы тиокола дают с хлорным железом фиолетовое окрашивание.

Из организма тиокол выводится в неизмененном виде.

**Д у о т а л**, или углекислый эфир гваякола (ГФVIII, 277),—белый

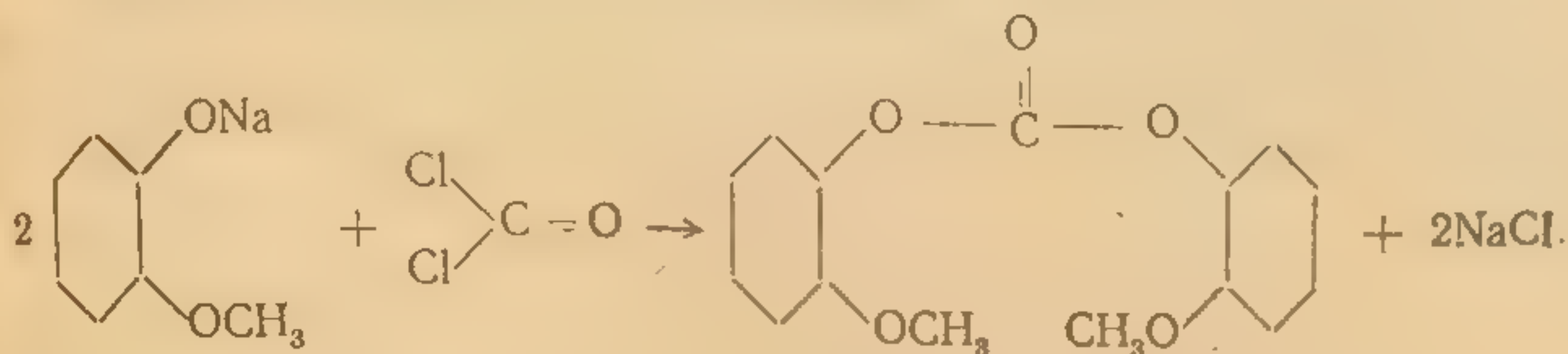


нерастворимый в воде кристаллический порошок, мало растворимый в холодном спирте, хорошо в горячем. Температура плавления 86—88°.

Дуотал, применяемый в тех же случаях, что и гваякол, проходит через желудок без разложения, выделяя гваякол лишь благодаря омылению в щелочном содержимом кишечника. В силу этого дуотал свободен от раздражающих свойств гваякола.



Дуотал получают пропусканием фосгена в концентрированный раствор гваяколята натрия (см. часть I, Ацилирование, § 12):

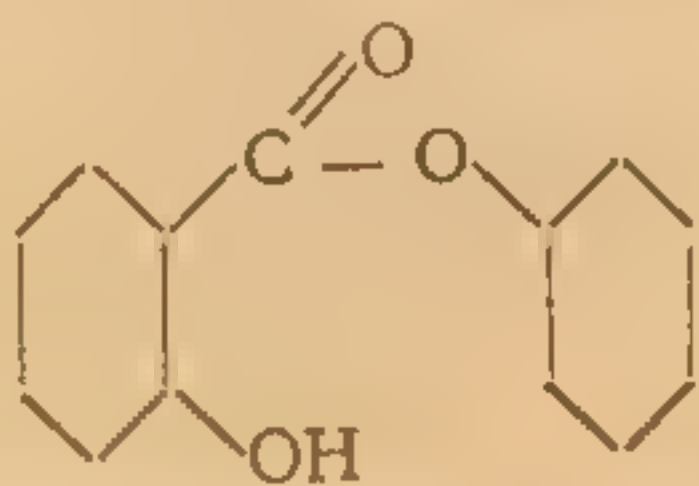


В конце пропускания фосгена реакция среды должна оставаться щелочной. Выпавший дуотал отфильтровывают и тщательно отмывают от гваяколята, после чего сушат. Сухой технический дуотал перекристаллизовывают из спирта с применением активированного угля и сушат при 40—50°.

С хлорным железом дуотал не дает цветной реакции, так как гидроксильная группа в нем «закрыта».

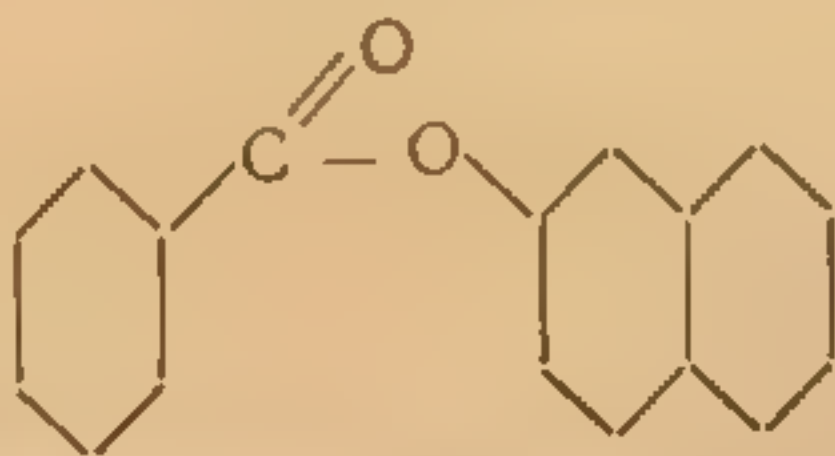
§ 6. Салол, бензонафтол и их получение. Салол и бензонафтол, будучи совершенно различного состава, имеют много общего как по своему строению, так и по характеру фармакологического действия, позволяющего осуществлять «принцип Ненского» для введения в организм сильнодействующих веществ кислотного и фенольного характера в виде их сложных эфиров (см. Антипиретические средства, § 9).

Салол, или салицилово-фениловый эфир (ГФ VIII, 490),—



белый кристаллический порошок слабого своеобразного запаха и вкуса, почти нерастворимый в воде. Температура плавления 42—43°. Водные растворы салола дают цветную реакцию с хлорным железом.

Бензонафтол, или β-нафтиловый эфир бензойной кислоты (ГФ VIII, 80),



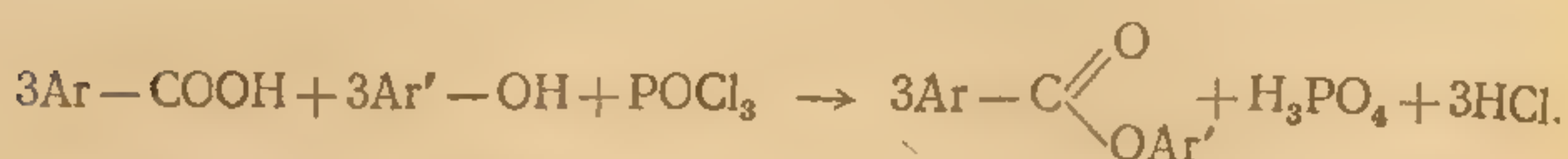
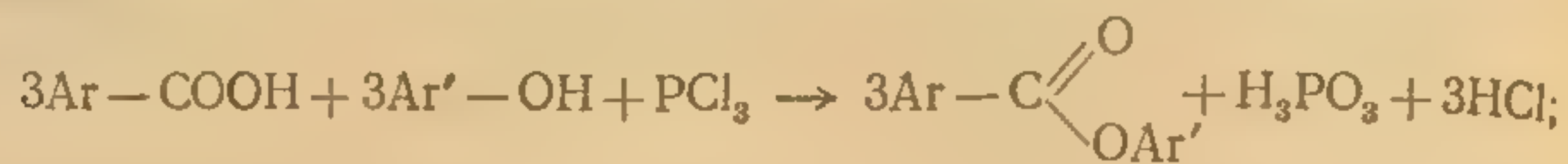
представляет собой белый порошок без вкуса и запаха, почти нерастворимый в воде. Температура плавления 107—109°.

Оба эти препарата при приеме внутрь проходят через пищевод и желудок без изменения, распадаясь на составные части лишь в щелочном содержимом кишечника, производя там хорошую дезинфекцию.

Эти соединения, являясь этерифицированными производными фенола и β-нафтола, получают в промышленности взаимодействием соответствующей кислоты (салициловой или бензойной) с фенолом или β-нафтолом в присутствии галогенидов фосфора (трихлористого фосфора или хлорокиси фосфора), которые ведут к промежуточному образованию хлорангидридов (см. часть I, Ацилирование, § 4).

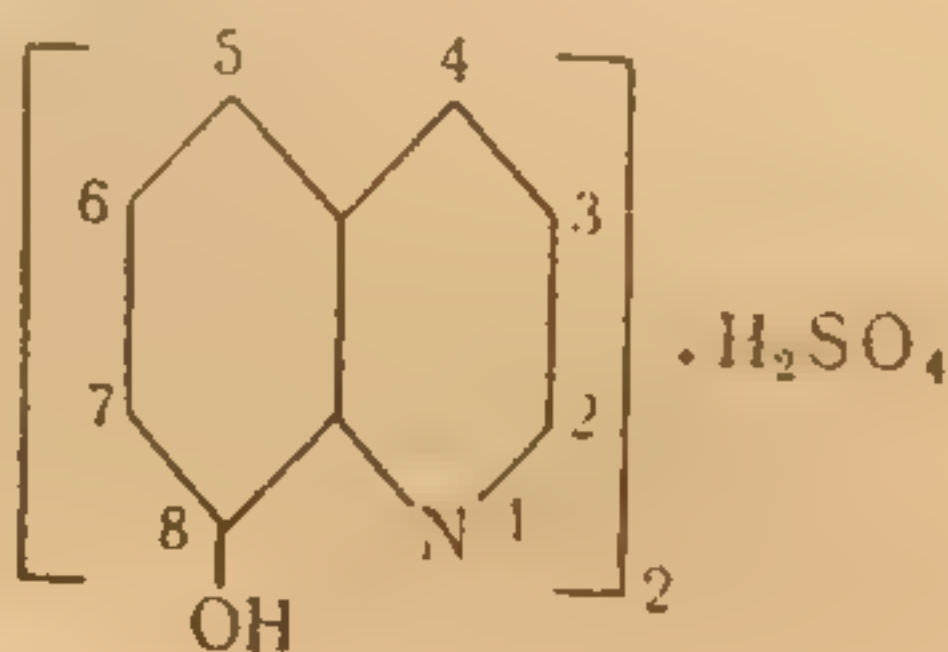


Протекающие при этом реакции можно выразить следующими уравнениями:



Для освобождения от примесей продукты реакций промывают водой, а затем перекристаллизовывают из спирта.

§ 7. **Хинозол и его получение.** Хинозолом называется сернокислая соль 8-(орто)-оксихинолина:



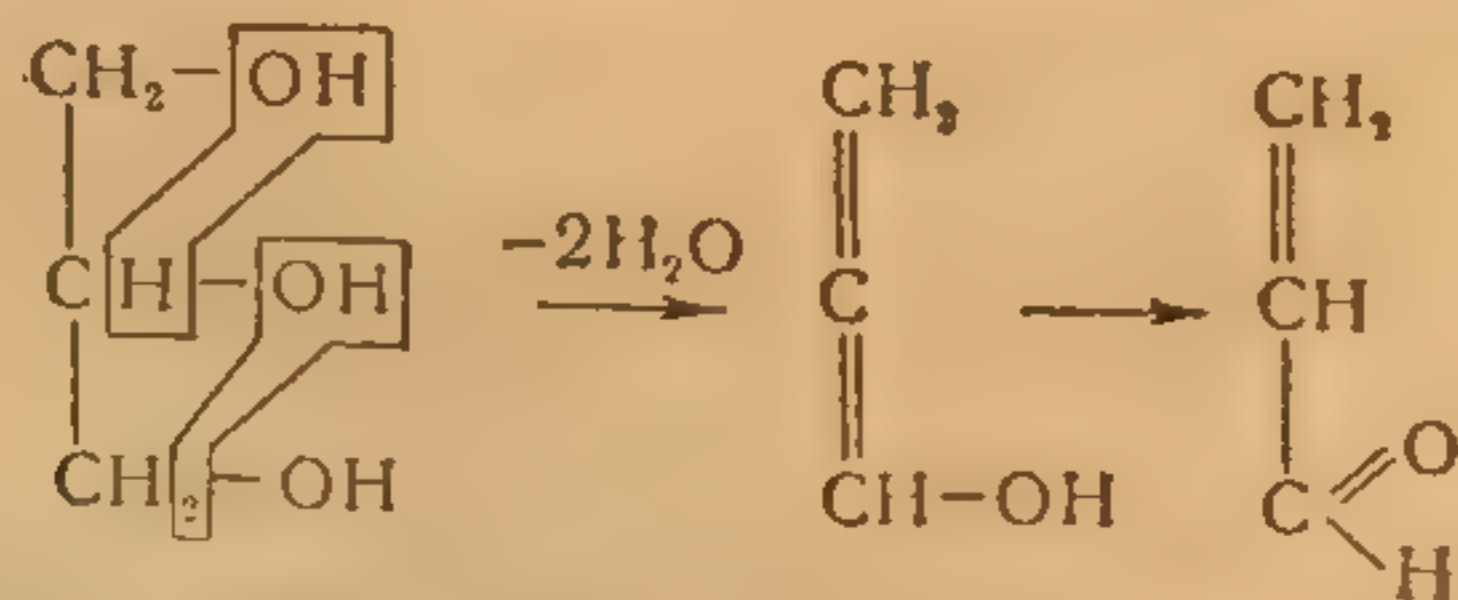
**Хинозол** (ГФVIII, 115)—желтый порошок с шафранным запахом. Легко растворяется в воде с кислой реакцией. Водный раствор дает с хлорным железом зеленое окрашивание. Температура плавления сухого препарата 175—178°.

Аммиак и сода осаждают из водного раствора хинозола основание (оксихинолин), дающее с щелочами и кислотами растворимые в воде соединения (соответственно хинозоляты и соли). Температура плавления сухого основания 75°.

Хинозол—сильный, но мало ядовитый антисептик, применяется и как внутреннее, и как наружное средство.

Орто-оксихинолин синтезируется по общему методу получения хинолиновых соединений с заместителями в бензольном цикле, а именно—взаимодействием орто-аминофенола с акролеином и серной кислотой в присутствии соответствующего нитросоединения, в данном случае орто-нитрофенола, как окислителя.

Акролеин берется не в готовом виде, но получается в процессе реакции из глицерина путем потери последним воды под действием серной кислоты по схеме:

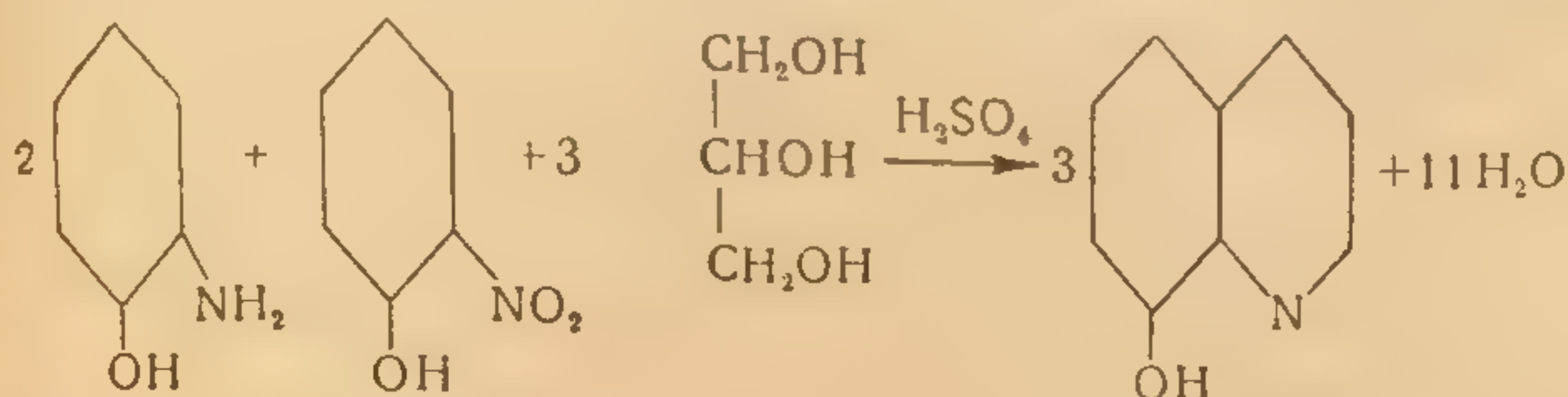


Таким образом, реакция образования акролеина из глицерина выражается уравнением:





Механизм происходящего процесса конденсации был уже рассмотрен (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4), приводим здесь лишь окончательное уравнение реакции с участием глицерина:



Для начала реакции требуется нагревание до 130—140°, после чего процесс идет самопроизвольно с большим тепловым эффектом, что может повести к выбросу реакционной массы из аппарата. Поэтому выработаны определенные условия проведения конденсации, которые в основном состоят в следующем.

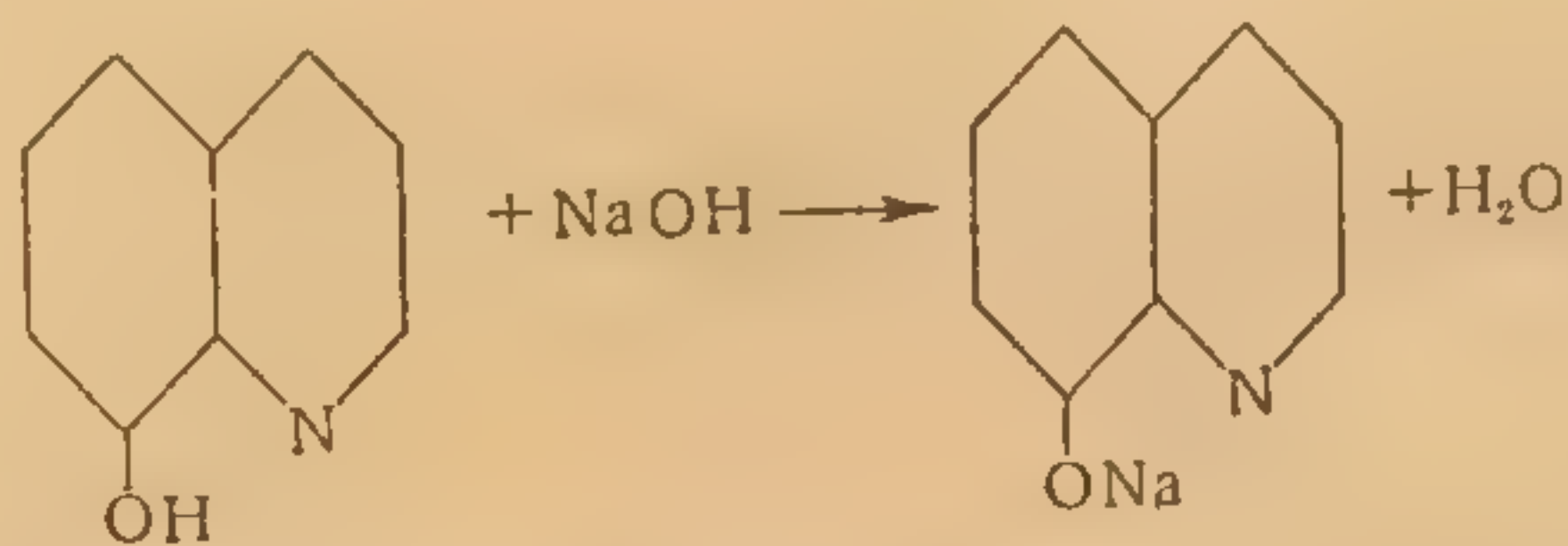
В работу берут безводный глицерин, к которому при температуре не выше 40° постепенно добавляют половину требуемого количества купоросного масла.

Затем при температуре не выше 80° тоже постепенно прибавляют смесь амино- и нитропродуктов, взятых из расчета 1 моль амина и 0,5 моля нитросоединения на каждые 1,5 моля взятого глицерина. После этого реакционную смесь нагревают на электромасляной бане до 135° и при этой температуре осторожно добавляют вторую половину купоросного масла с тем, чтобы температура не превысила 142°. Эту температуру затем поддерживают в течение одного часа.

В полученной реакционной массе оксихинолин связан в виде сернокислой соли.

Для его выделения массу нейтрализуют щелочью и свободное основание отгоняют с острым паром.

При этом не должно быть избытка щелочи, так как тогда оксихинолин снова перейдет в нелетучий хинозолят:

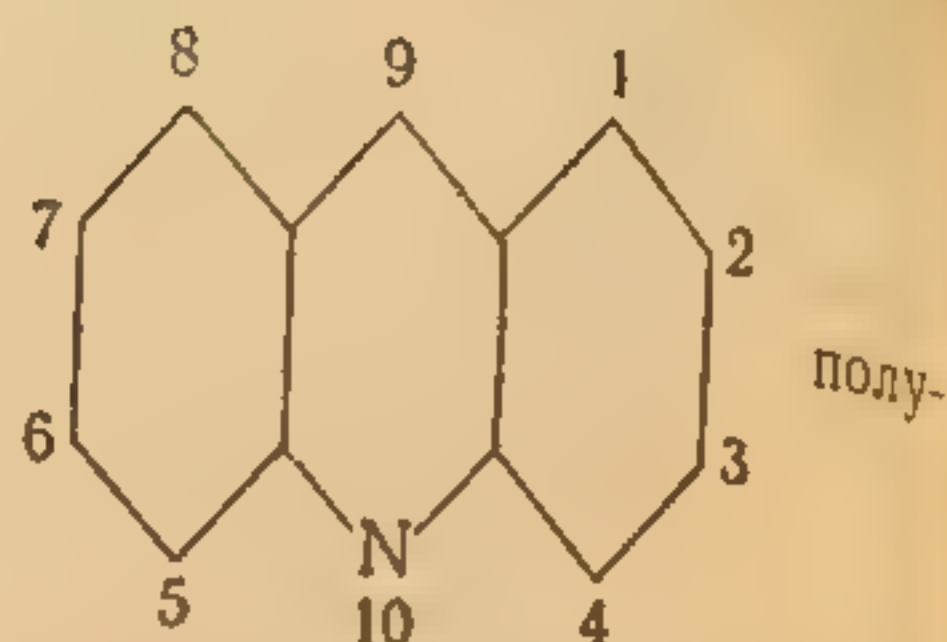


Во избежание этого нейтрализацию заканчивают содой, с которой фенольный гидроксил не реагирует.

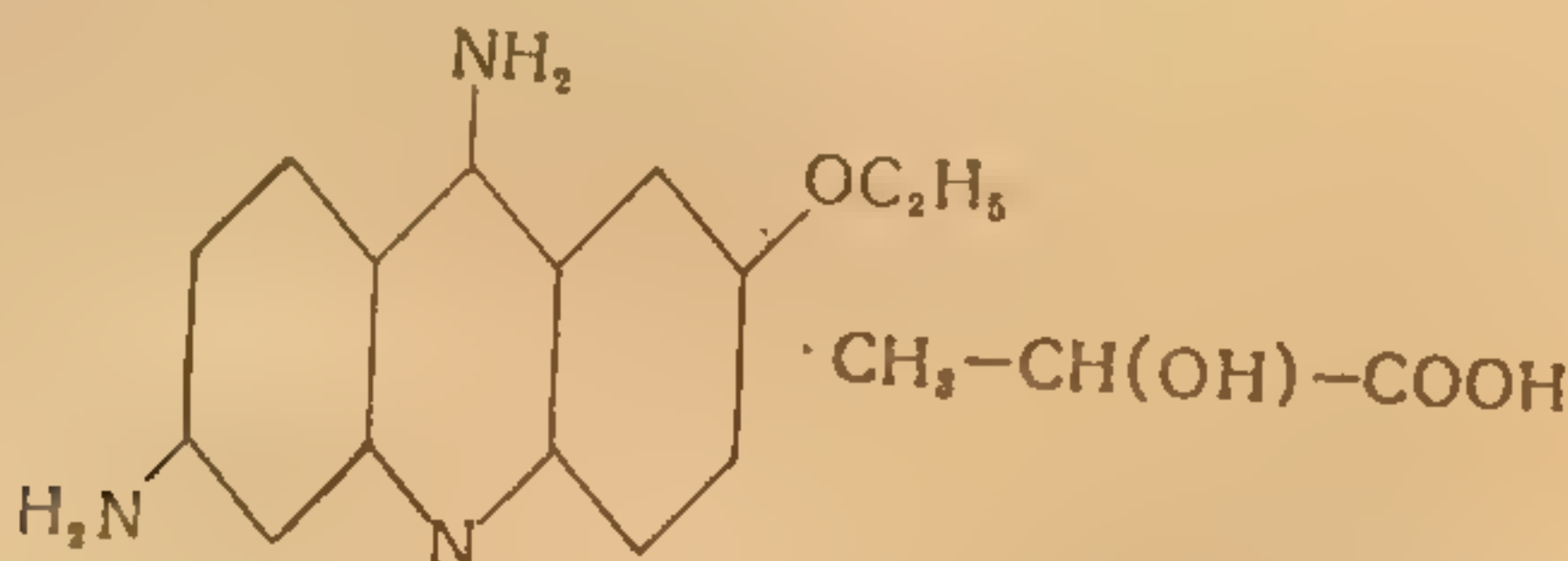
Из водного раствора оксихинолин выпадает в виде белых игольчатых кристаллов, которые отфильтровывают и высушивают, после чего растворяют в спирте. Затем к спиртовому раствору при хорошем размешивании добавляют рассчитанное количество серной кислоты, причем выпадает труднорастворимая в спирте средняя сернокислая соль оксихинолина, т. е. хинозол.



# § 8. Риванол и его получение. Акридин



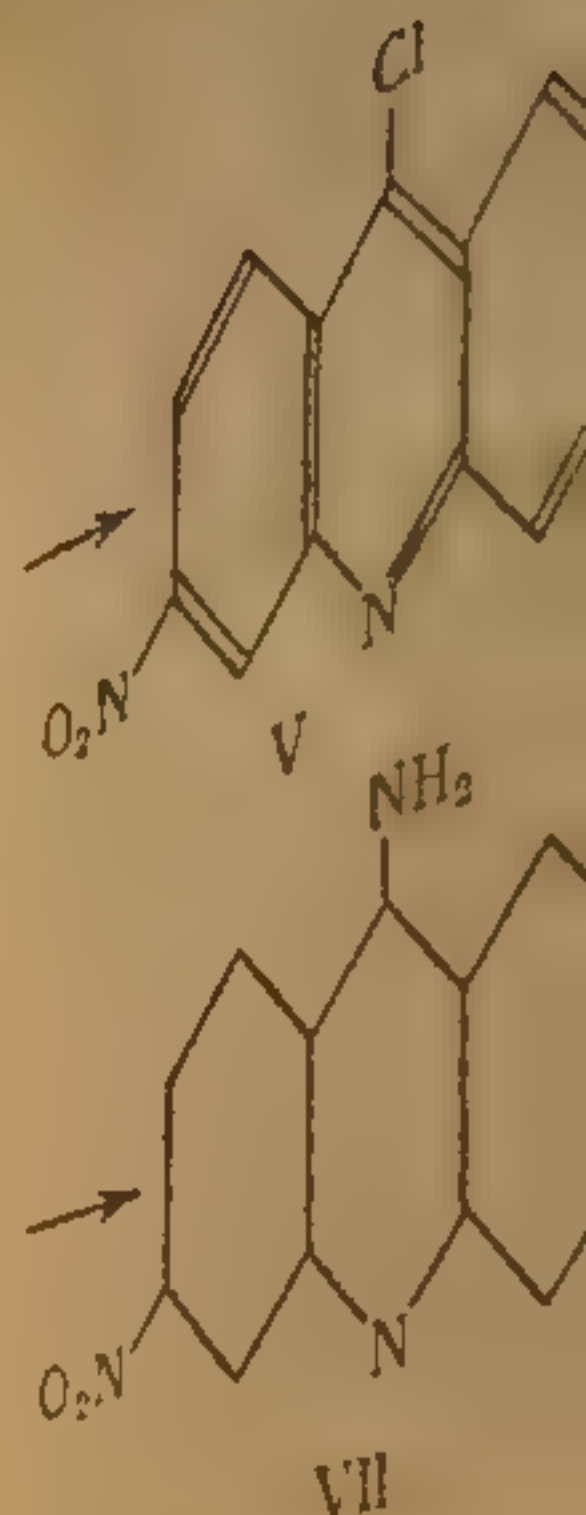
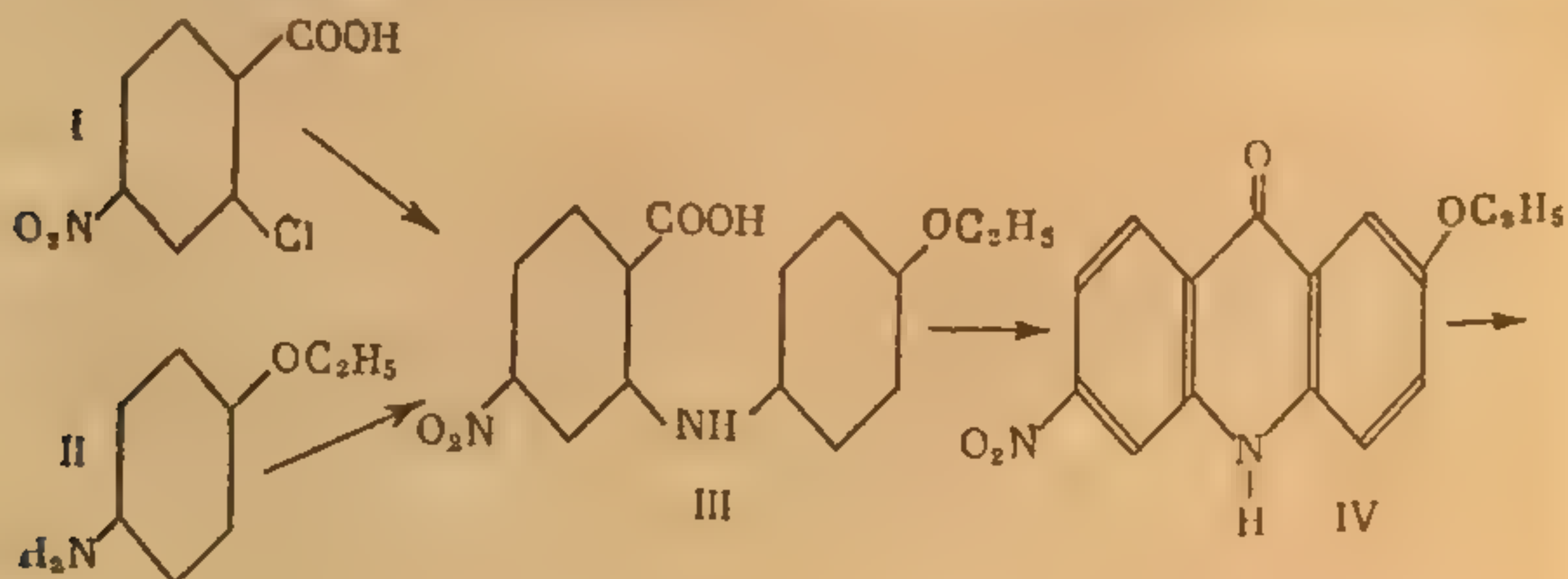
чил свое название вследствие жгучего действия на кожу и слизистые оболочки (по-латыни: акридум—острый). Однако некоторые производные акридина являются хотя и энергичными, но достаточно мягкими антисептиками, вполне пригодными для внутреннего применения. Представителем этих препаратов служит риванол, который является 2-этокси-6,9-диаминоакридином и применяется в виде хорошо растворимой молочнокислой соли (лактата):



Р и в а н о л (ГФ VIII, 482)—мелкокристаллический порошок желтого цвета, растворимый в 50 частях холодной и 9 частях горячей воды с нейтральной реакцией. Основание риванола почти нерастворимо в воде, температура плавления его 300°.

Акридиновый цикл с необходимыми для получения молекулы риванола заместителями образуется в результате конденсации 2-хлор-4-нитробензойной кислоты (I) с пара-фенетидином (II) и последующей циклизации полученной 4-этокси-4-нитродифениламин-орто-карбоновой, или этоксибензилнитроантраниловой кислоты (III), в 2-этокси-6-нитро-9-акридон (IV), превращающийся в 2-этокси-6-нитро-9-хлоракридин (V), который через соответствующее феноксипроизводное (VI) переводится аминированием в 2-этокси-6-нитро-9-аминоакридин (VII), восстанавливаемый в 2-этокси-6,9-диаминоакридин (VIII).

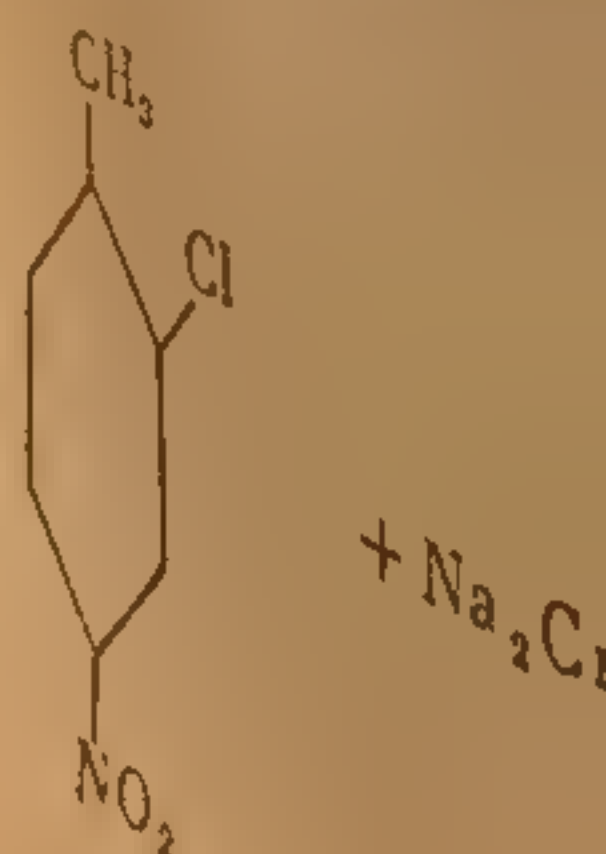
Таким образом, схема синтеза основания риванола состоит из следующего ряда химических превращений:



Сырьем для получения служит пара-нитротолуол, который с применением железа как катализатора (см. § 8).

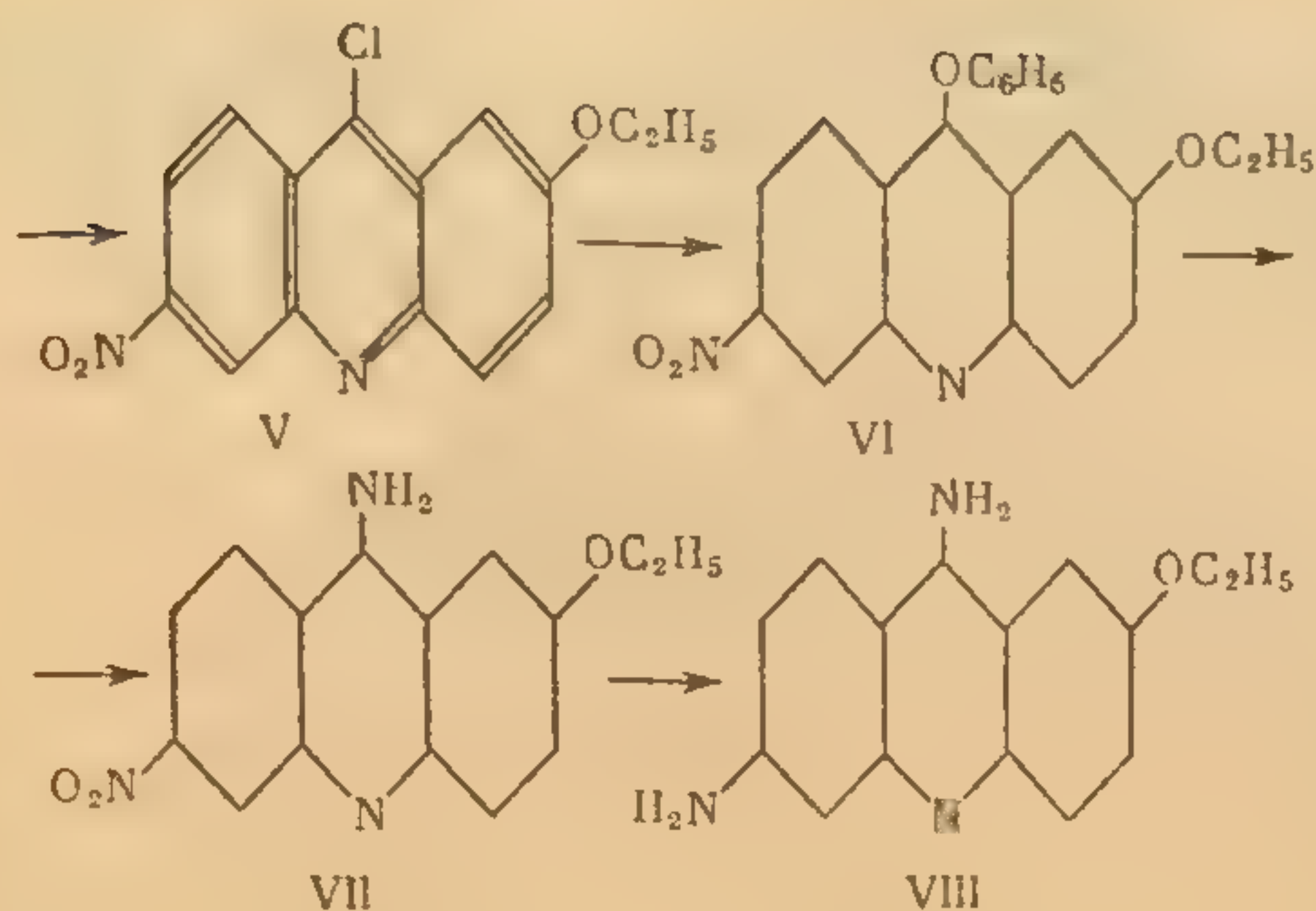


Полученный 2-хлор-4-нитротолуол (см. часть I, Окисление, § 8).

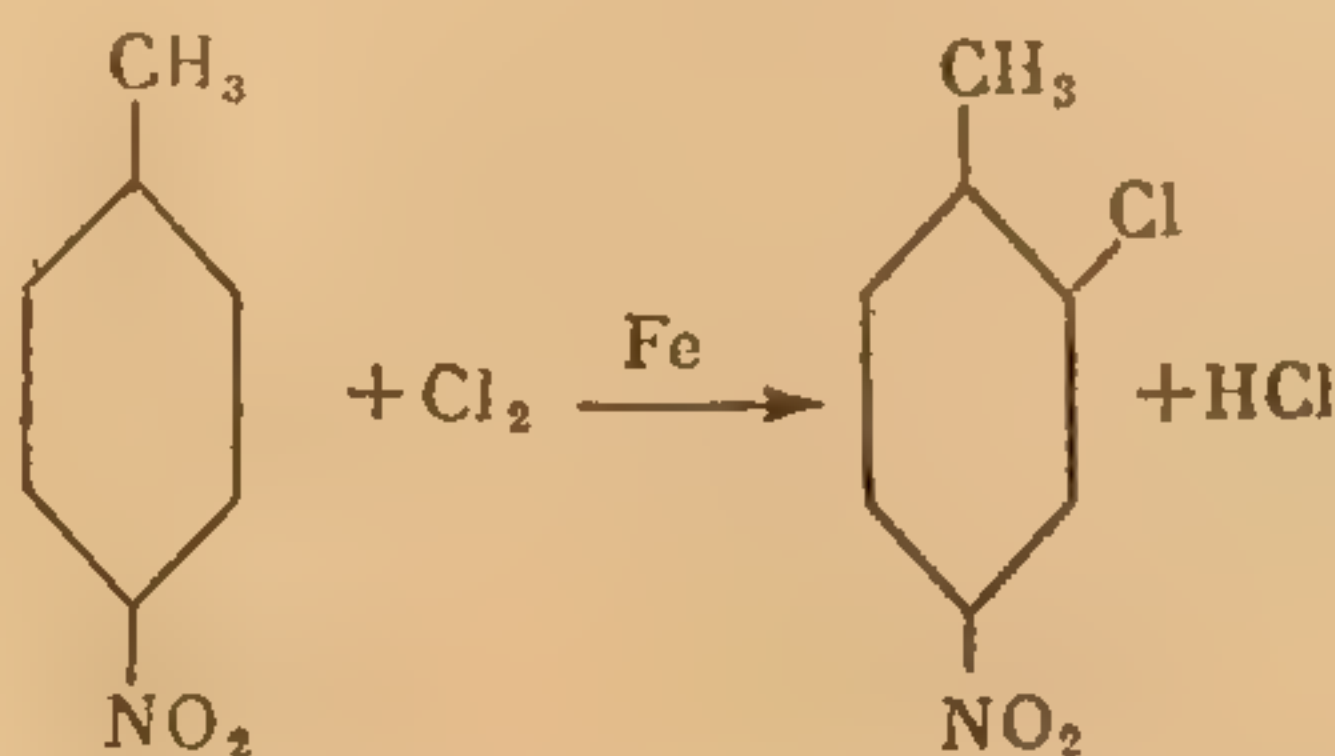


+ Na2Cr2O7

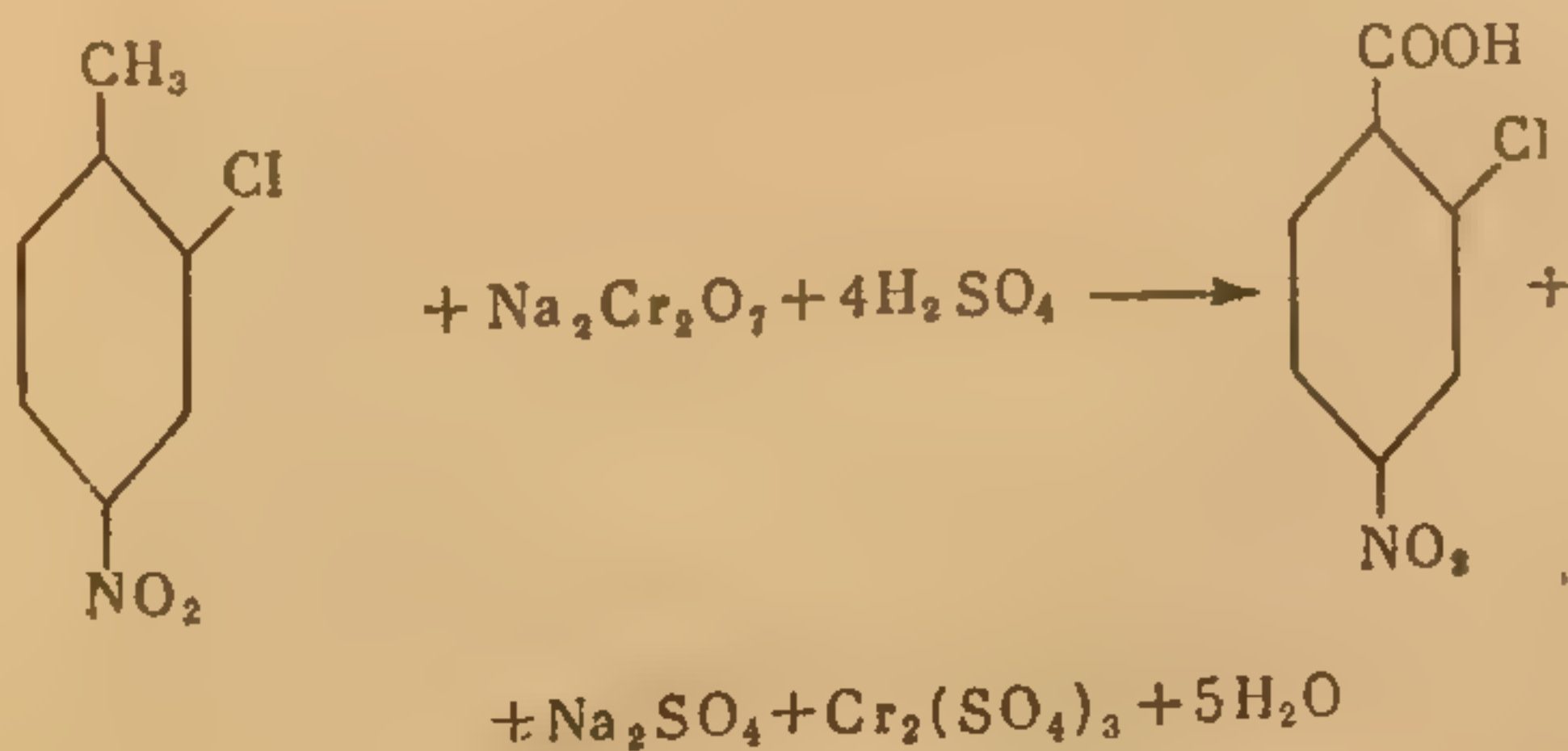




Сырьем для получения 2-хлор-4-нитробензойной кислоты служит пара-нитротолуол, который сначала хлорируют в обычных условиях с применением железа как катализатора (см. часть I, Галогенирование, § 8).

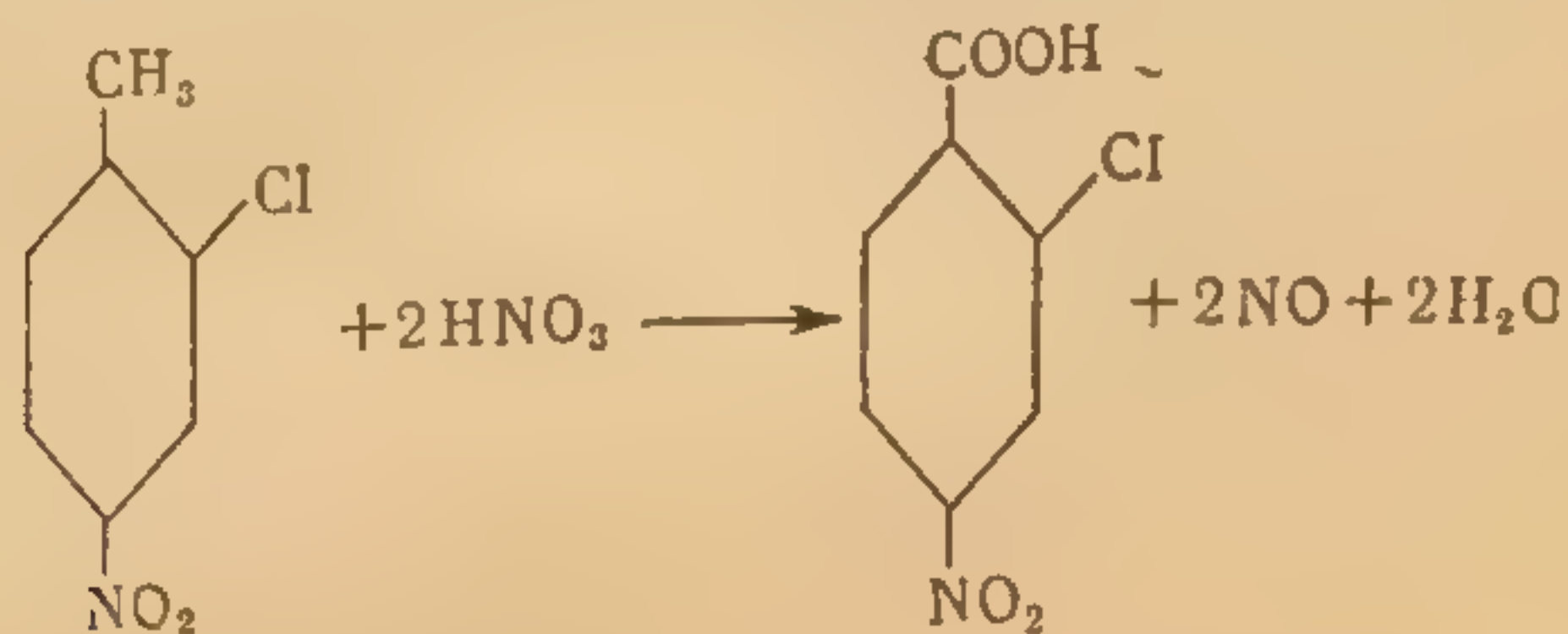


Полученный 2-хлор-4-нитротолуол окисляют хромпиком с серной кислотой (см. часть I, Окисление, § 10):



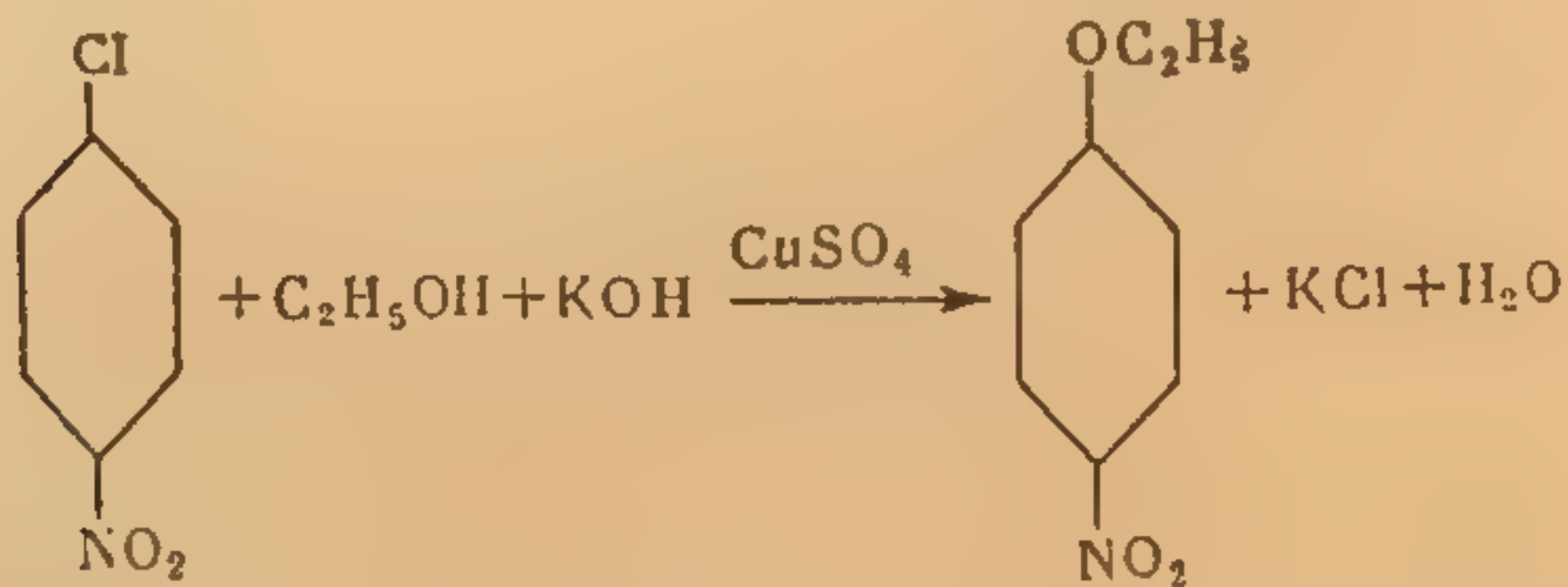


Более экономично проводить окисление слабой (30%) азотной кислотой при 140° и давлении до 5 атм. по реакции (см. часть I, Окисление, § 3):

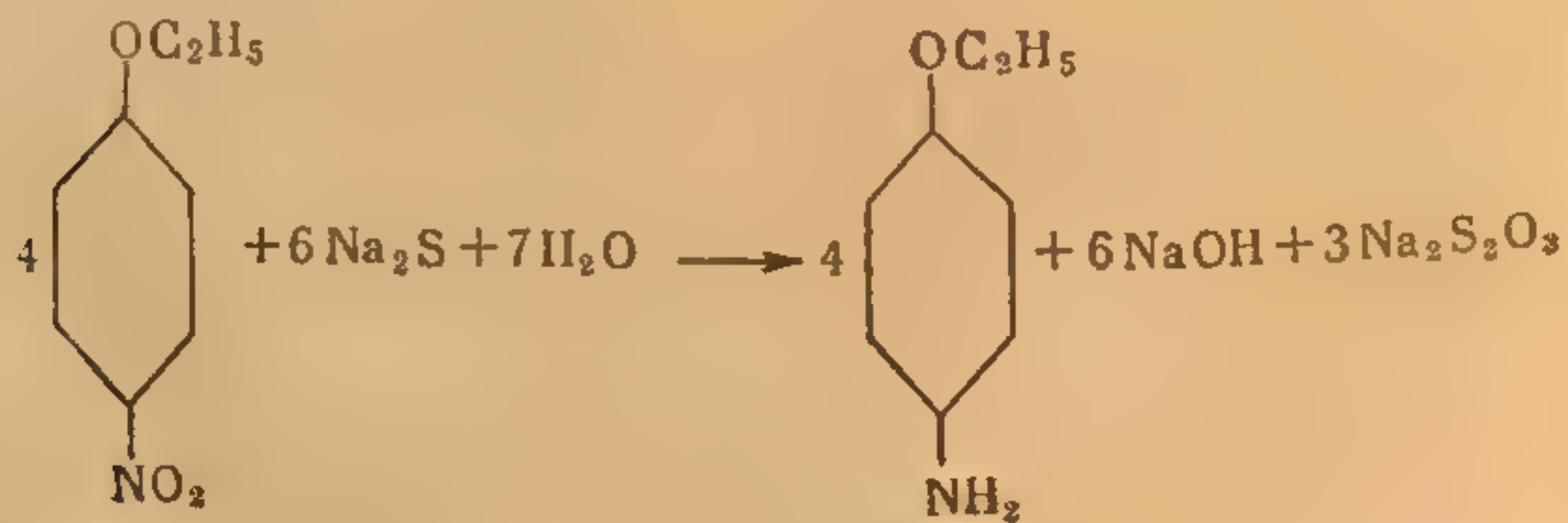


Перед загрузкой на окисление твердый хлорнитротолуол (температура застывания 56°) освобождают от основной массы примесей путем отжима жидкой части (эвтектики), состоящей из смеси непрохлорированного пара-нитротолуола, дихлорнитротолуола и прочих побочных продуктов.

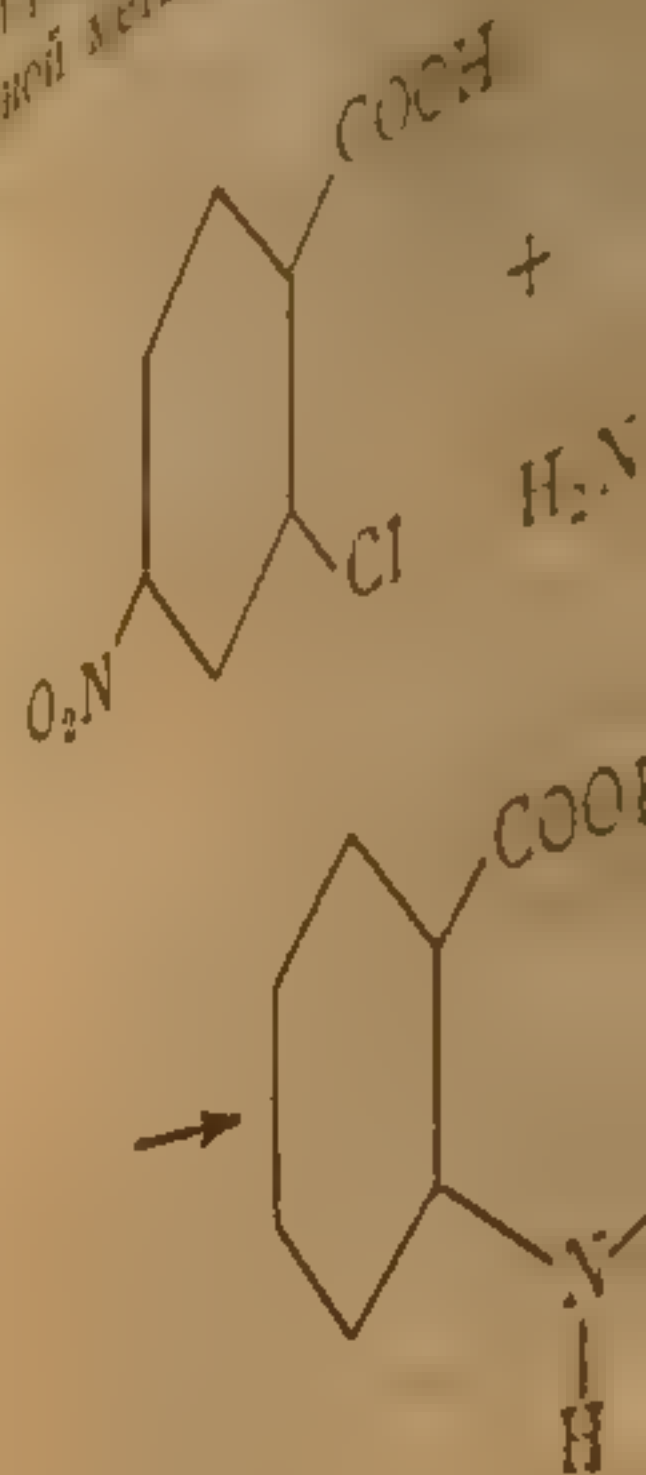
Пара-фенетидин получают из пара-нитрохлорбензола через нитрофенетол, заменой атома хлора этоксильной группой в присутствии медного катализатора (см. часть I, Алкилирование, § 14):



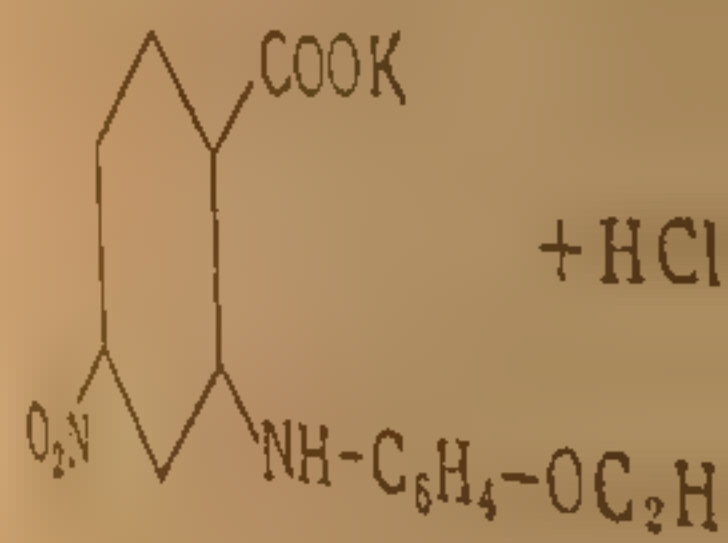
Далее производят восстановление пара-нитрофенетола в пара-фенетидин сернистым натрием (см. часть I, Восстановление, § 4):



Конденсация хлорнитротолуола с азотной кислотой при нагревании в присутствии металлического натрия

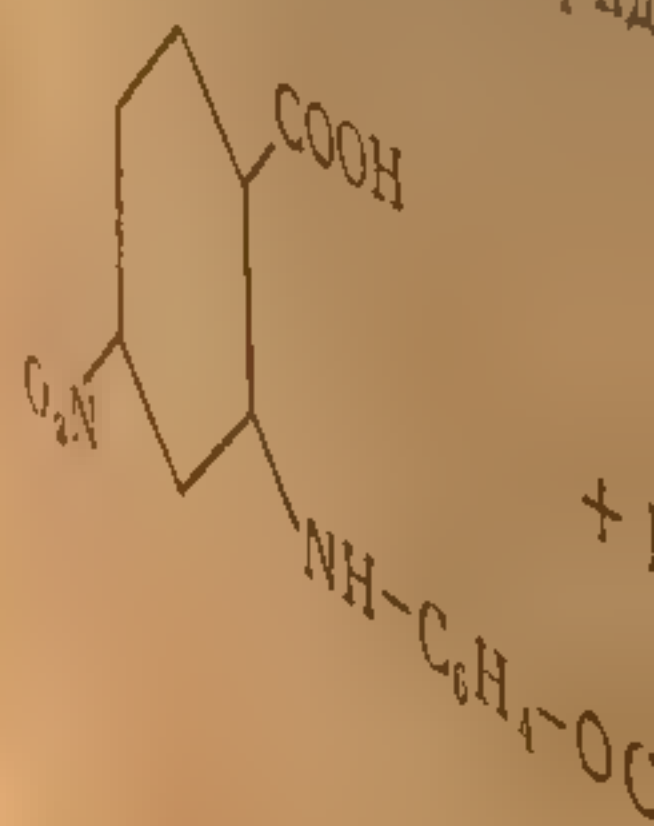


Свободная этоксибензилнитро-группа



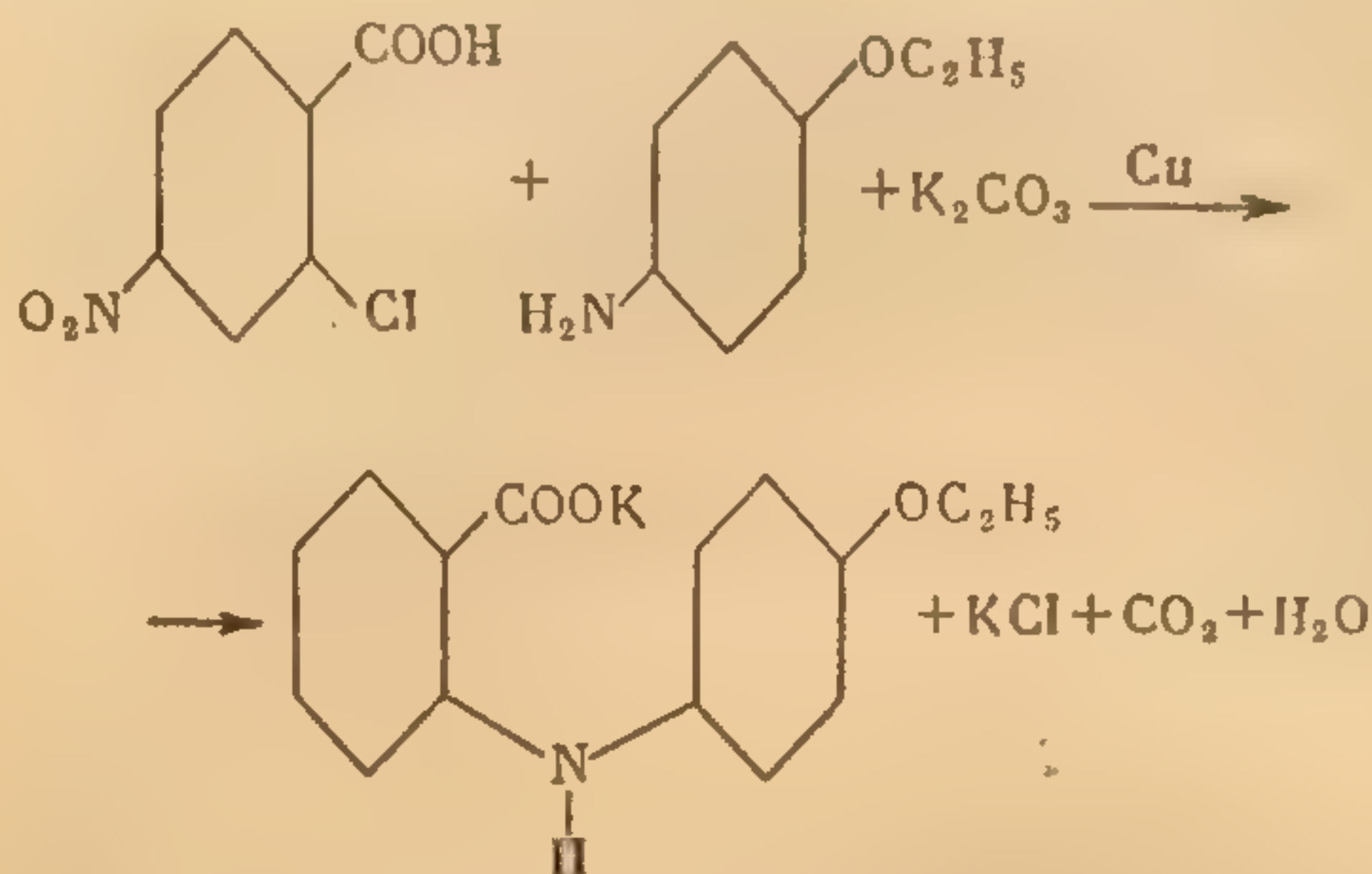
Следующая стадия замыкания хлоридной фосфорной с добавлением фенолнитроэтановой кислоты высушена.

В процессе нагревания реакция (температура кипения 84°) последовательно проходя 107°) образование хлорангидрида

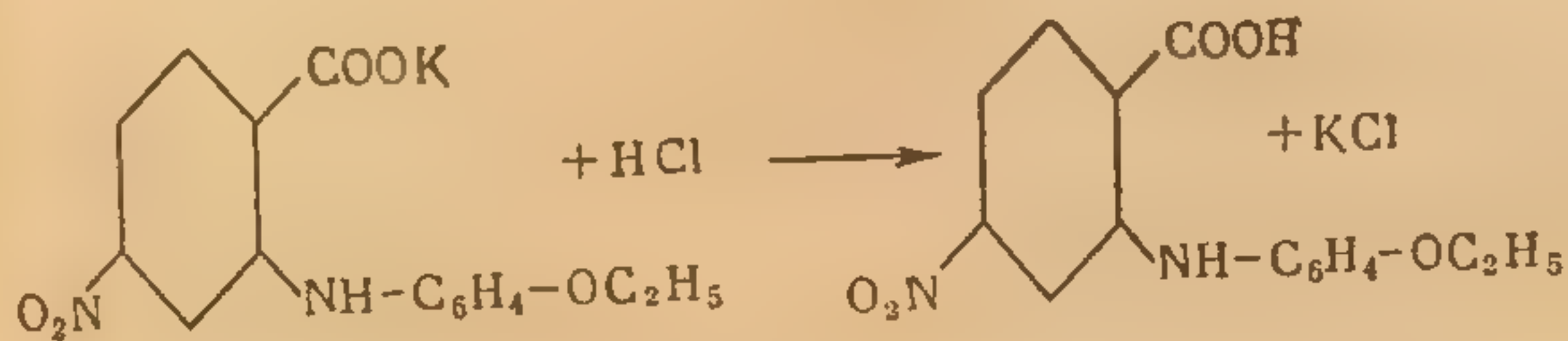




Конденсацию хлорнитробензойной кислоты с фенетидином проводят (рис. 73) нагреванием их с водным раствором соды или поташа и свежесосажденной металлической медью как катализатором:



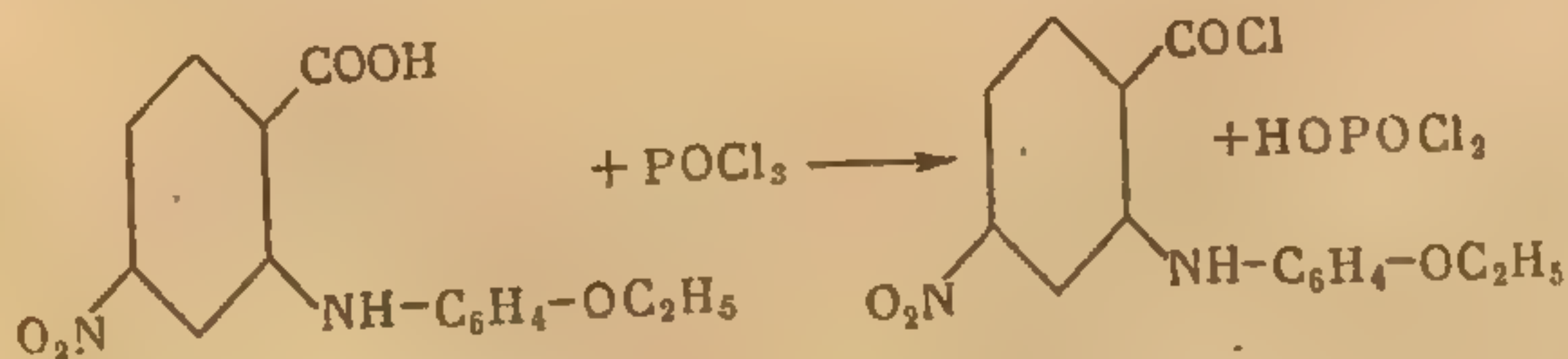
Свободная этоксифенилнитроантраниловая кислота выделяется подкислением:



Следующая стадия замыкания цикла осуществляется под действием хлорокиси фосфора с добавлением дихлорэтана. Для этой реакции этоксифенилнитроантраниловая кислота должна быть предварительно тщательно высушена.

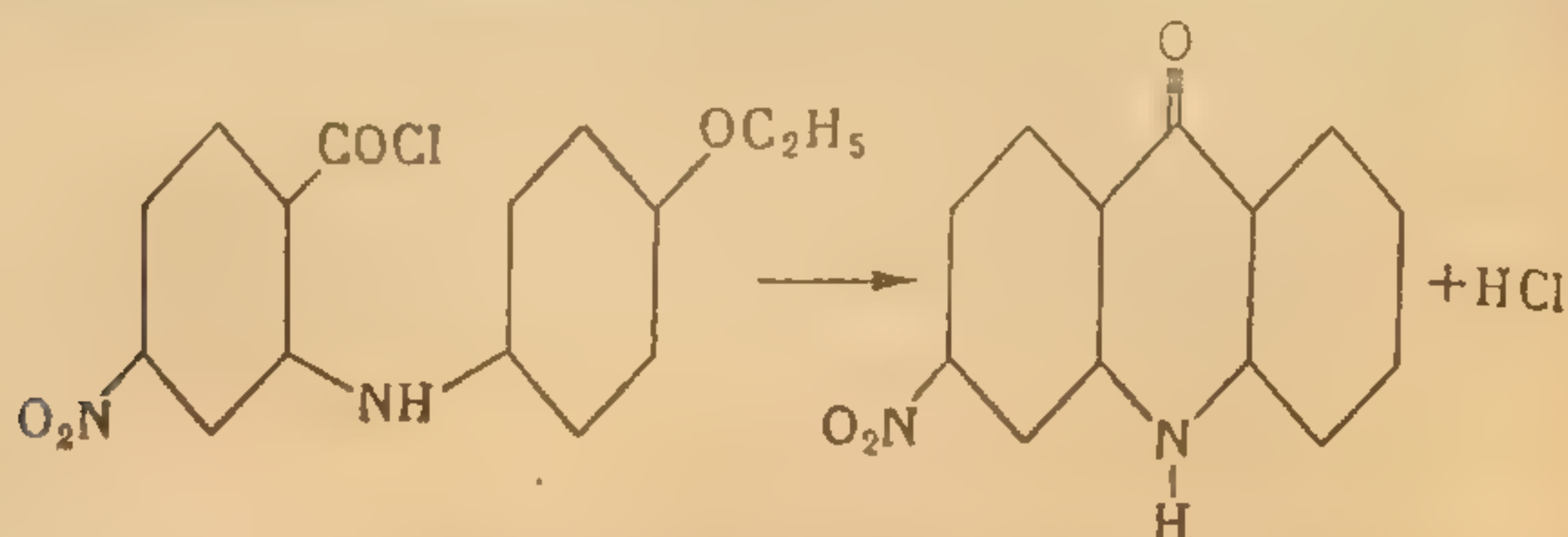
В процессе нагревания реакционной массы (рис. 74) и отгонки дихлорэтана (температура кипения  $84^\circ$ ) и хлорокиси фосфора (температура кипения  $107^\circ$ ) последовательно проходят следующие реакции.

Образование хлорангида этоксифенилнитроантраниловой кислоты:

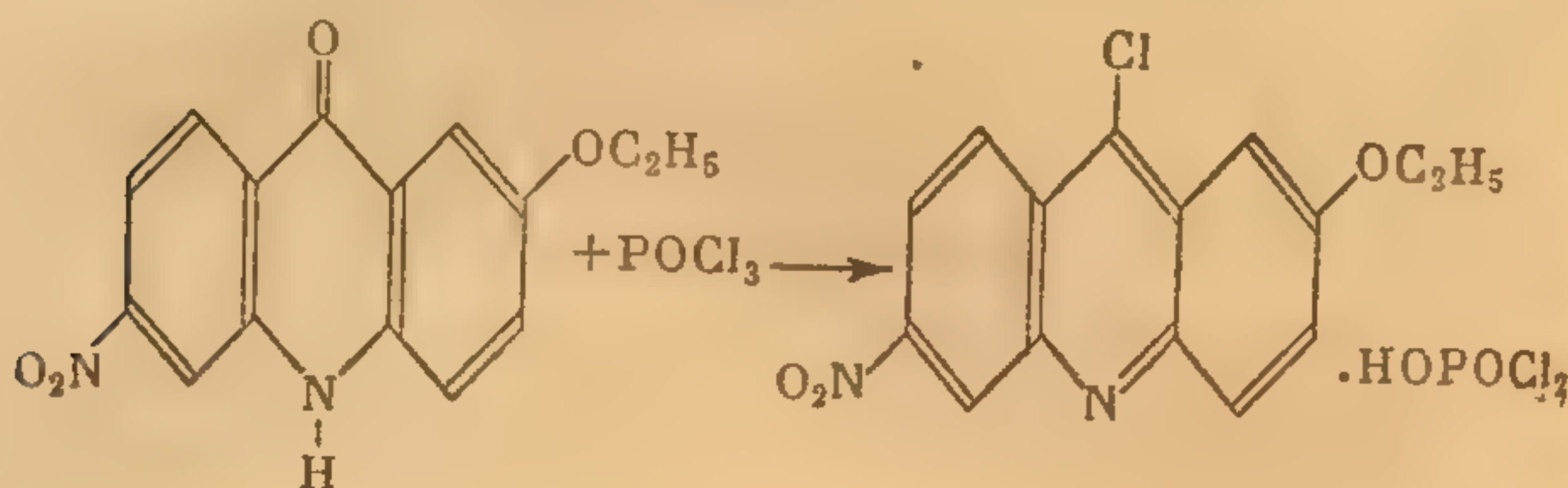




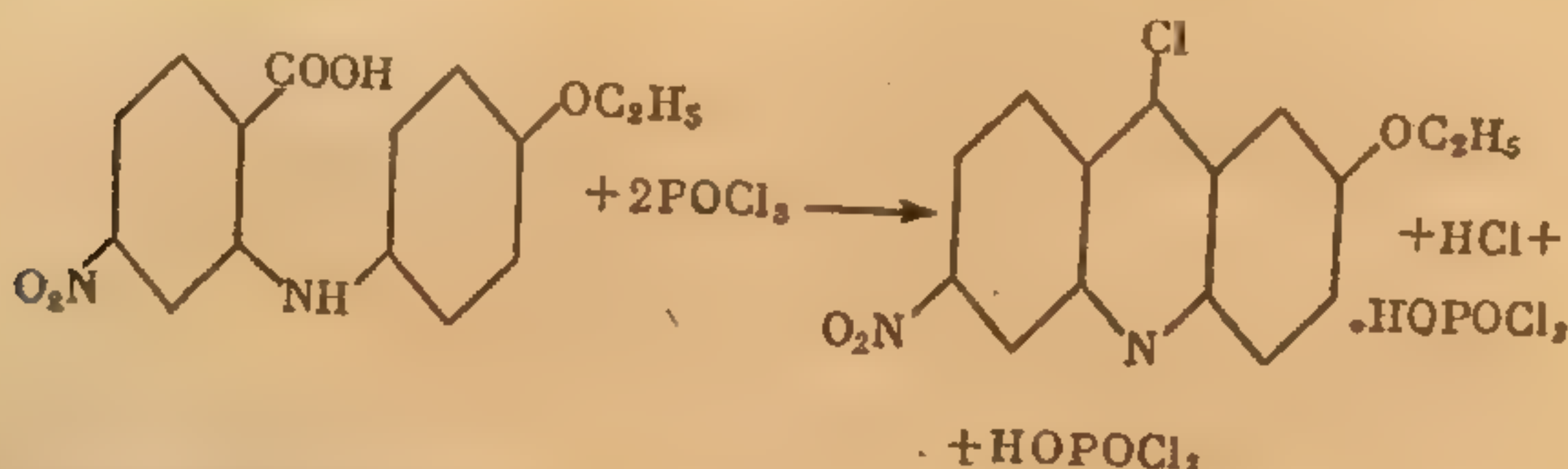
Замыкание цикла с отщеплением хлористого водорода и образованием кетопроизводного—акридона:



Превращение акридона под действием избытка хлорокиси фосфора в 2-этоксиг-6-нитро-9-хлоракридин:



Все эти процессы циклизации можно выразить общим уравнением (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4):



Затем реакционная масса поступает на разложение водой, температуру которой поддерживают льдом на уровне 20°, причем образуется солянокислая соль 2-этоксиг-6-нитро-9-хлоракридина:

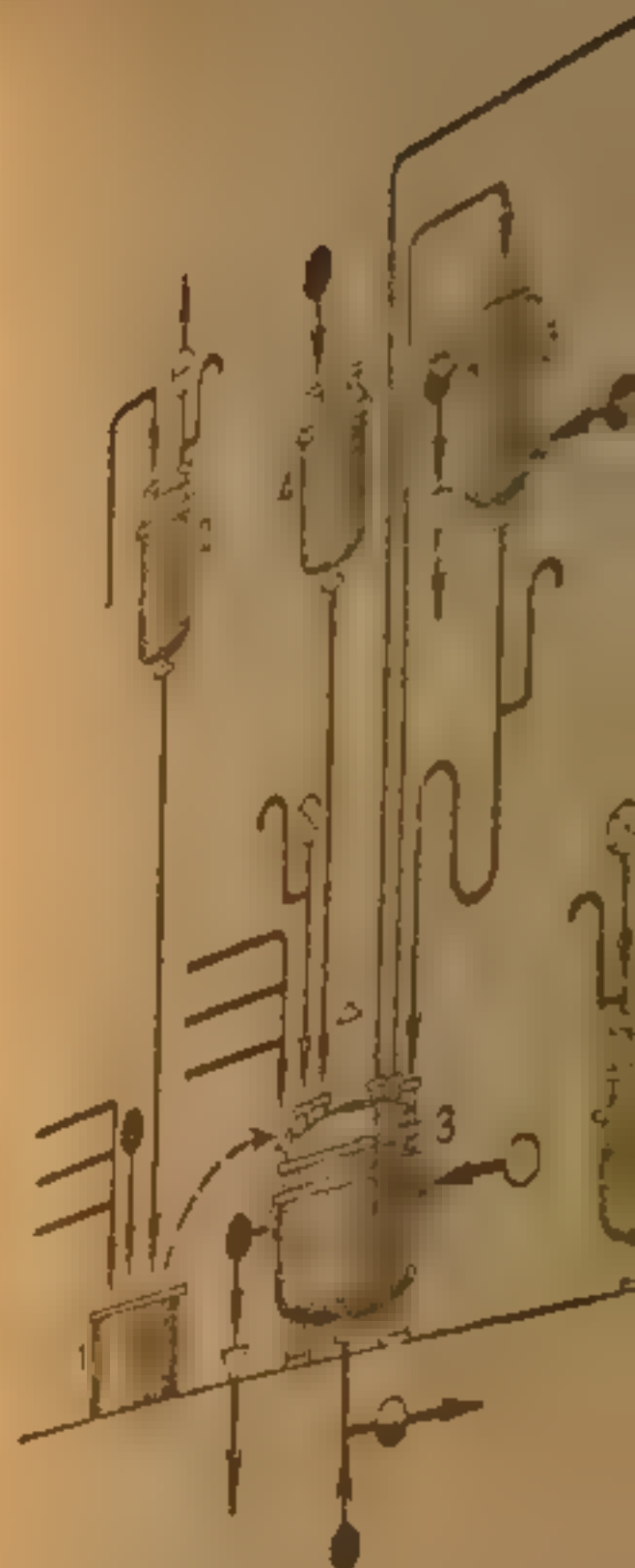
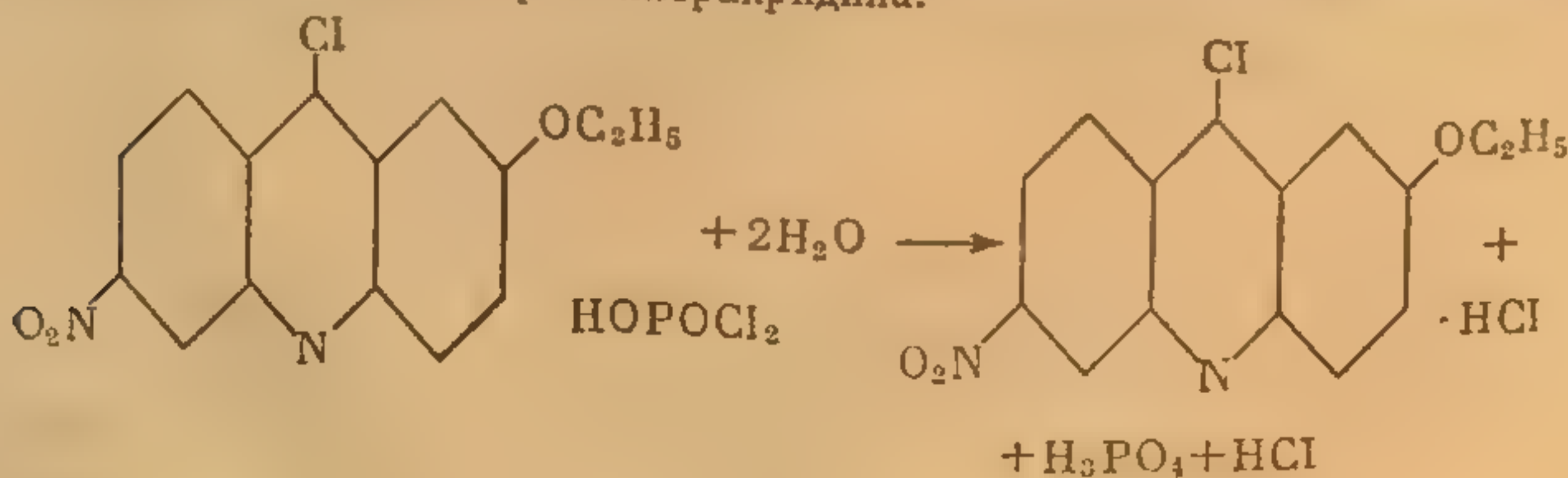


Рис. 73. Схема производства 2-этоксиг-6-нитро-9-хлоракридина. 1—метил, 2—этила, 3—пропила, 4—бутила, 5—пента, 6—гекса, 7—гекса, 8—гекса, 9—выситель, 10—мер, 11—мер, 12—мер.

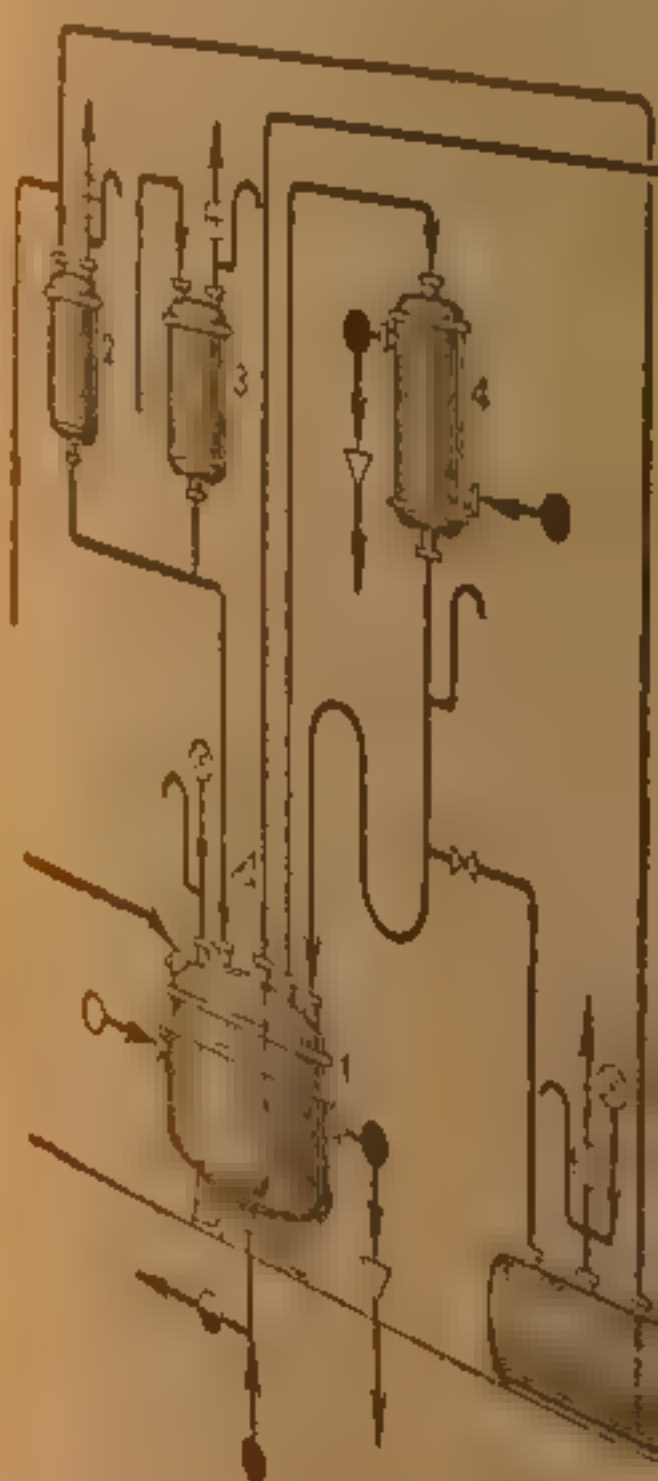


Рис. 74. Схема производства 2-этоксиг-6-нитро-9-хлоракридина. 1—метил, 2—этила, 3—пропила, 4—бутила, 5—пента, 6—гекса, 7—гекса, 8—гекса, 9—выситель, 10—мер, 11—мер, 12—мер.



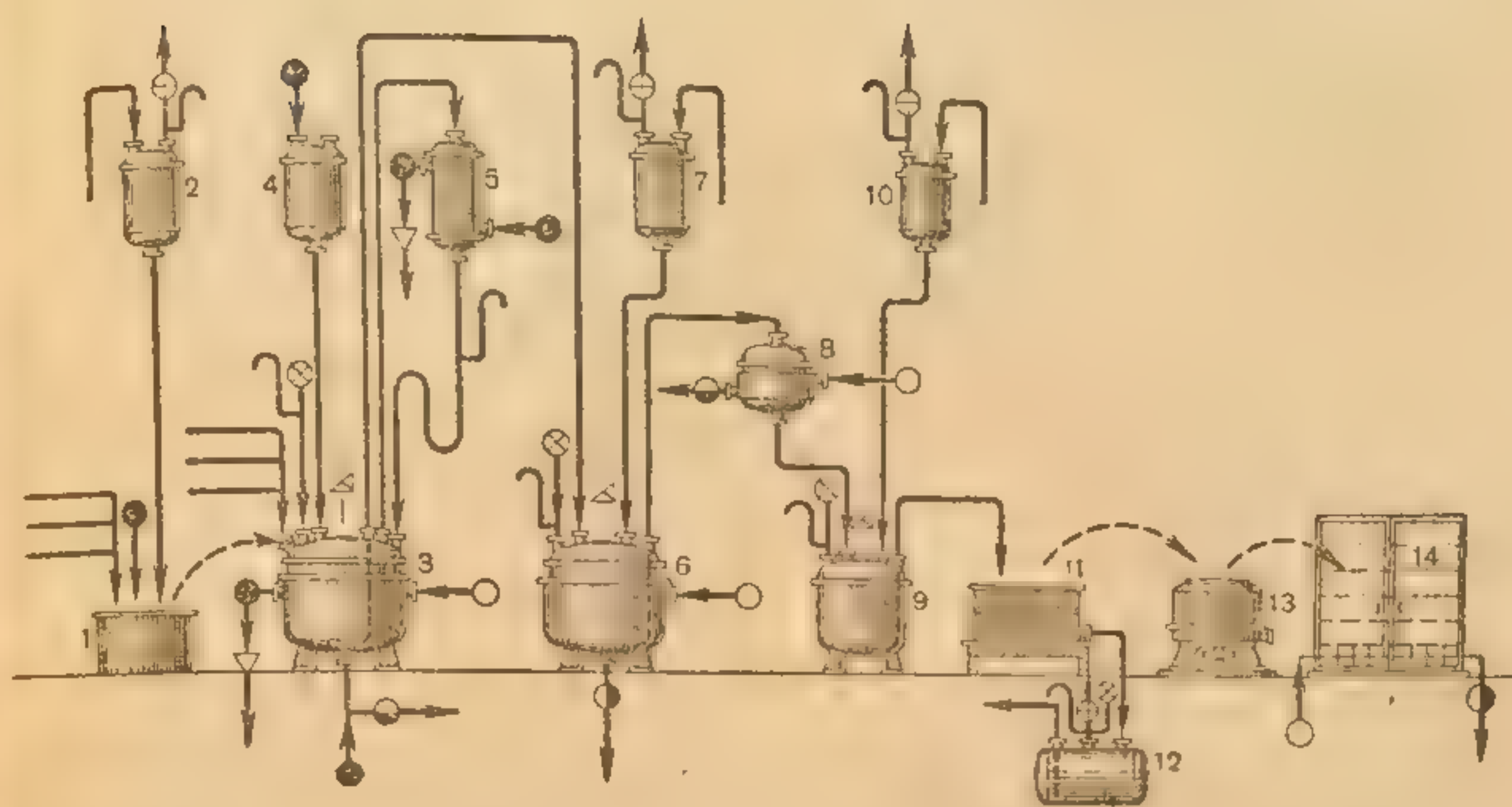


Рис. 73. Схема производства этоксифенилнитроантраниловой кислоты.

1—коробка для осаждения меди; 2—мерник для соляной кислоты; 3—конденсатор; 4—мерник для воды; 5—обратный холодильник; 6—очиститель; 7—мерник для соляной кислоты; 8—друк-фильтр; 9—выделитель; 10—мерник для соляной кислоты; 11—нутч-фильтр; 12—монтежю; 13—центрифуга; 14—сушилка.

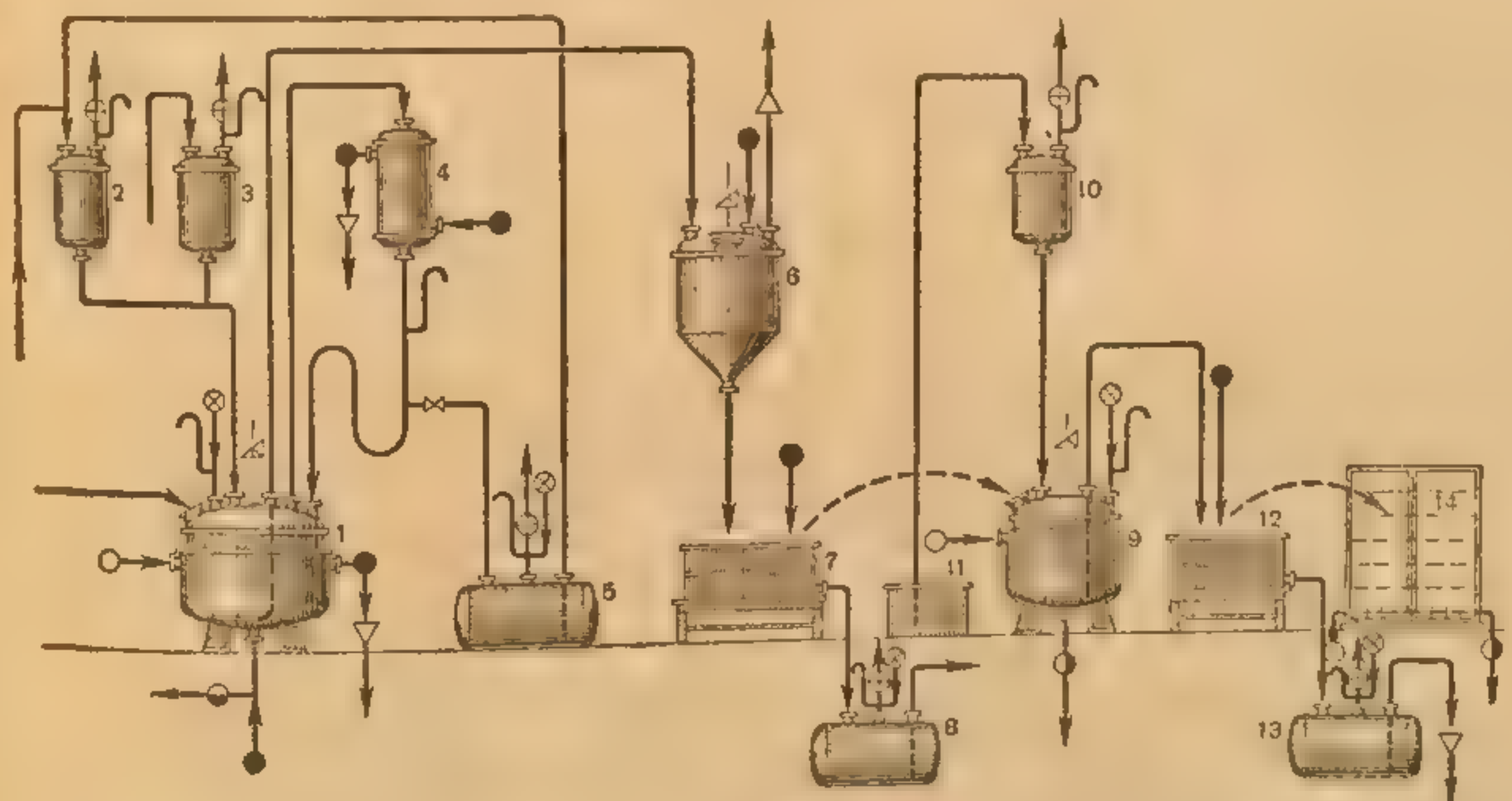
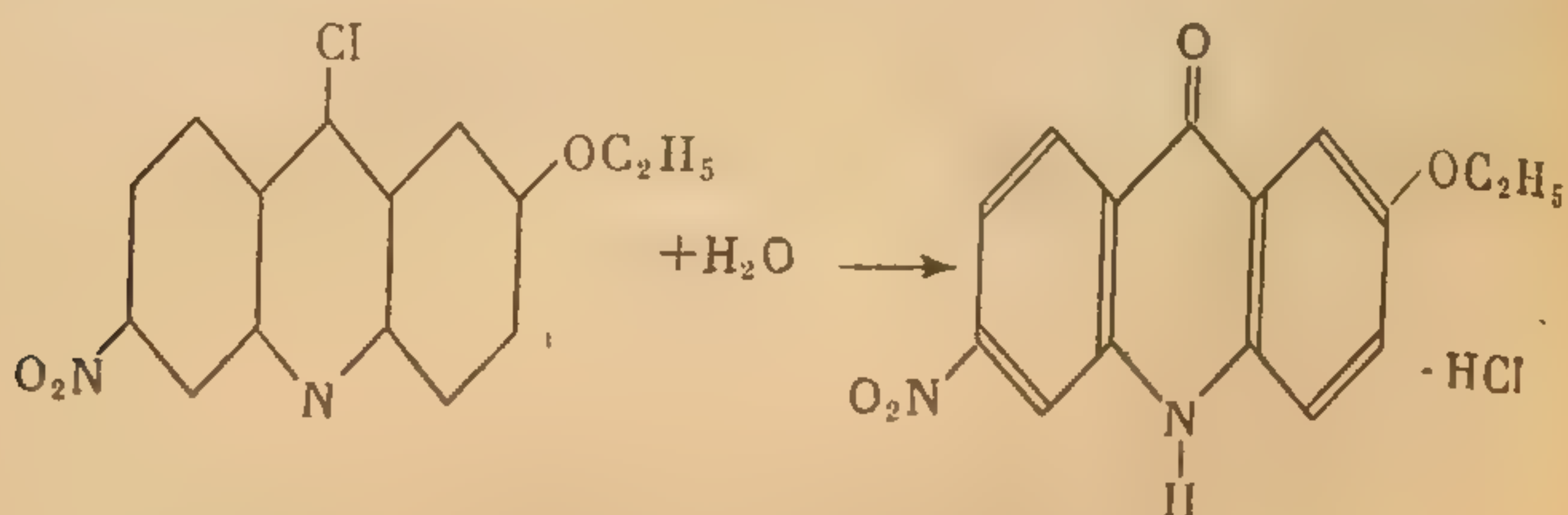


Рис. 74. Схема производства этоксинитрохлоракридина.

1—циклизатор; 2—мерник для дихлорэтана; 3—мерник для хлорокиси фосфора; 4—обратный холодильник; 5—приемник для дихлорэтана; 6—очиститель; 7—нутч-фильтр; 8—монтежю; 9—нейтрализатор; 10—мерник для раствора соды; 11—бачок для раствора соды; 12—нутч-фильтр; 13—монтежю; 14—сушилка.



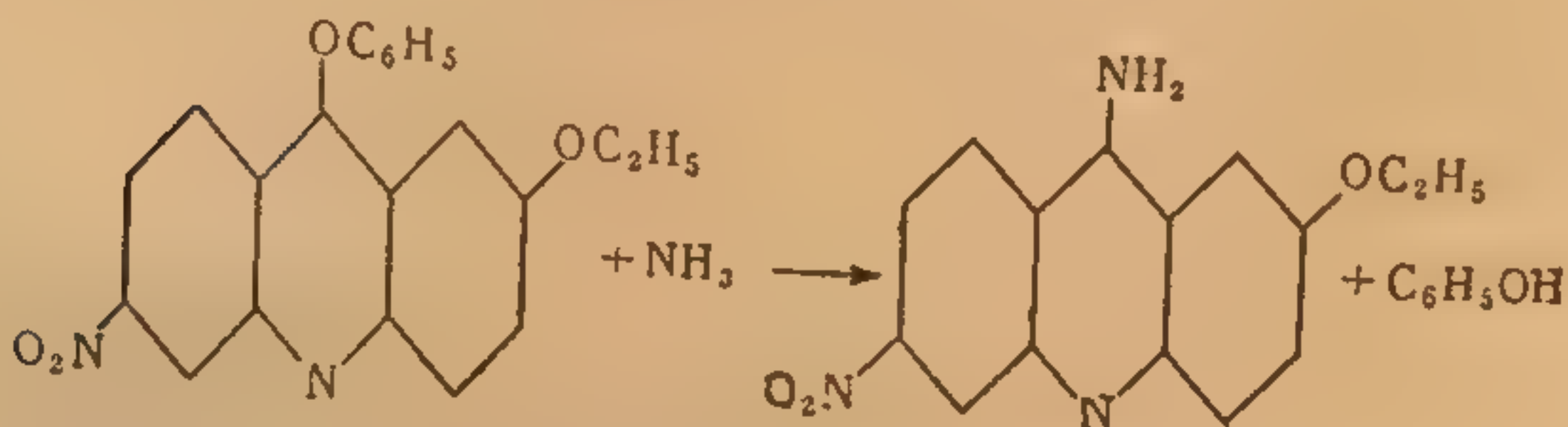
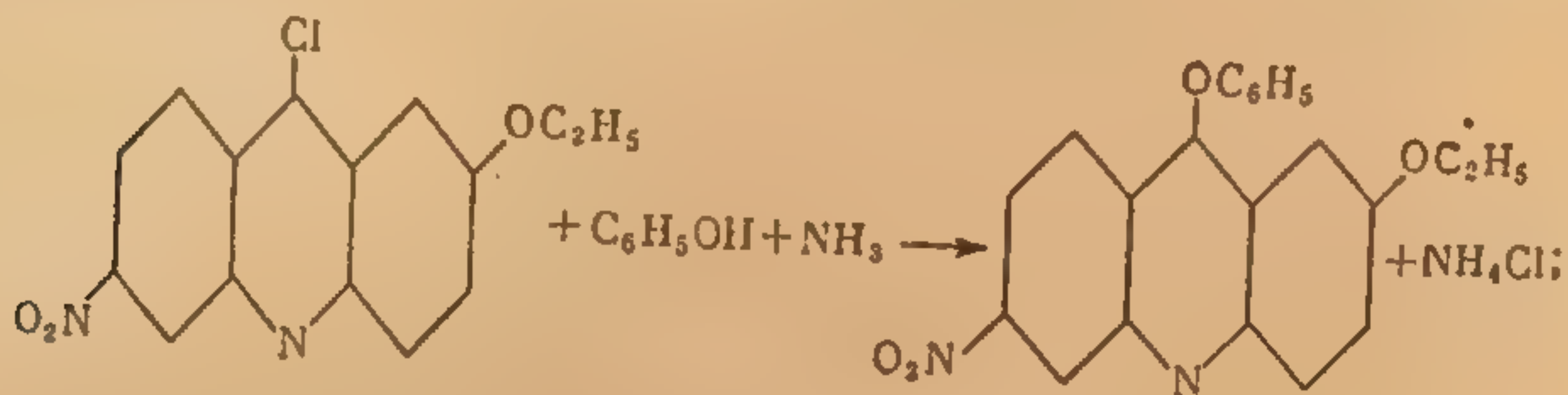
В случае повышения температуры хлор отщепляется с образованием 9-акридона:



Здесь акридон уже является потерей продукта и загрязняющей его примесью.

Выпавший кристаллический осадок хлоргидрата отфильтровывают, промывают и размешивают с раствором соды, после чего образовавшееся основание 2-этокси-6-нитро-9-хлоракридина снова отфильтровывают, промывают и сушат при 70°.

Аминирование хлоракридина производят (рис. 75) газообразным аммиаком в присутствии безводного фенола, который образует промежуточное фенокисоединение:



При наличии влаги здесь также происходит образование акридона см. часть I, Гидроксилирование, § 2).

Пропускание аммиака производят при температуре около 100° в течение нескольких часов.

По окончании аминирования в реакционную массу добавляют воду, причем 2-этокси-6-нитро-9-аминоакридин выпадает в виде кристаллического осадка красного цвета.

Реакционную массу передавливают на нутч-фильтр, где осадок отжимают и несколько раз промывают горячей водой, затем во влажном состоянии передают на восстановление.

Восстановление  
с использованием  
§ 2);

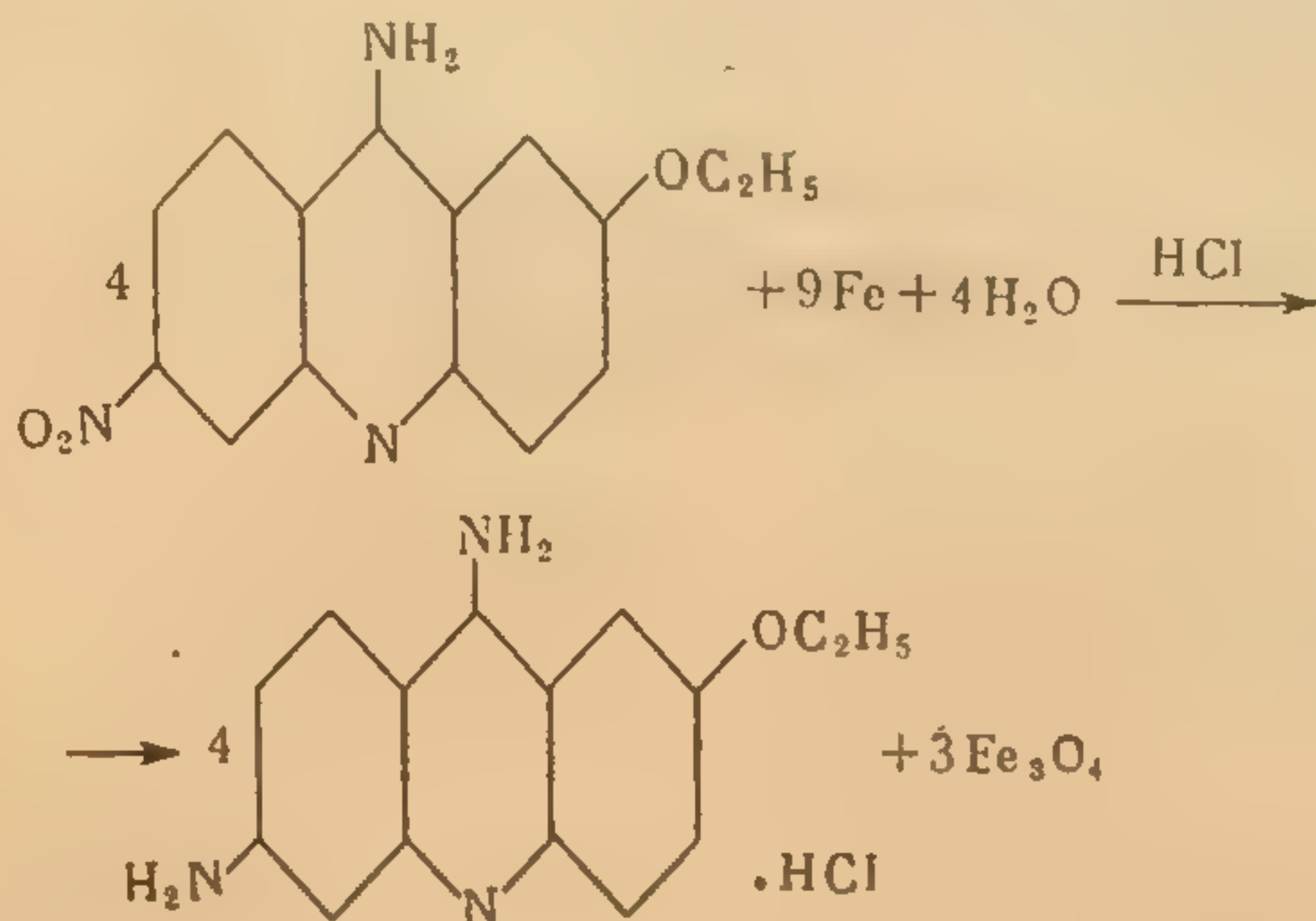


По окончании во-  
аммиаком для осажде-  
9-акридона, являющего  
риванола, после чего  
ством барботера. Пос-  
ливают через друк-фи-  
Выпавшее основа-  
при 60° до остаточной  
сталлизационной воды  
Для получения л-  
ванному и нагретому  
прибавляют эквивал-  
раствора молочной ки-





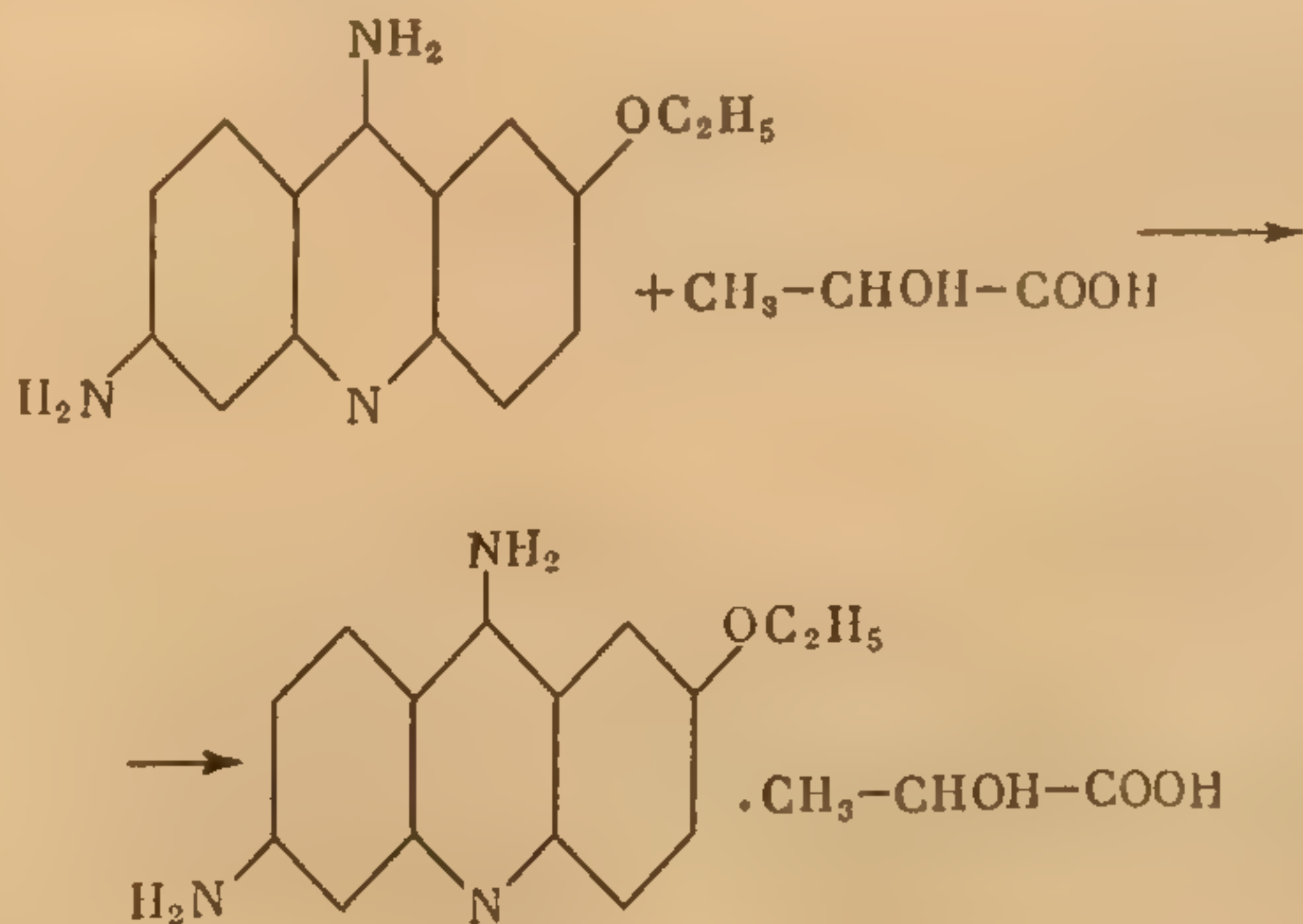
Восстановление нитрогруппы производят помощью железа в присутствии небольшого количества соляной кислоты (см. часть I, Восстановление, § 2):



По окончании восстановления горячий раствор нейтрализуют водным аммиаком для осаждения солей железа и образовавшегося 2-этокси-6-амино-9-акридола, являющегося более слабым основанием в сравнении с основанием риванола, после чего избыток аммиака выдувают сжатым воздухом посредством барботера. После удаления аммиака реакционную массу передавливают через друк-фильтр в выделитель, где обрабатывают щелочью.

Выпавшее основание риванола отфильтровывают, промывают и сушат при  $60^\circ$  до остаточной влажности в 17,5%, что соответствует трем молям кристаллизационной воды.

Для получения лактата (рис. 76) к профильтрованному концентрированному и нагретому спиртовому раствору 2-этокси-6,9-диаминоакридина прибавляют эквивалентное количество профильтрованного спиртового раствора молочной кислоты:





После охлаждения выпавший осадок лактата отфильтровывают, промывают спиртом и сушат при 50—60°.

Сухой продукт измельчают, просеивают и анализируют.

§ 9. Синтомицин и схема его синтеза. Важное место среди антисептических лекарственных веществ занимают так называемые антибиотики, т. е. продукты жизнедеятельности главным образом микроорганизмов (а также растений и животных), вырабатываемые ими для подавления развития других, конкурирующих микроорганизмов в процессе борьбы за существование (так называемый бактериальный антагонизм).

К природным антибиотикам относятся такие широко применяемые эффективные внутренние антисептики, как пенициллин, советский грамицидин и др.

Обычно это вещества сложного, а подчас еще и неизученного строения. Они получаются в процессе биосинтеза, т. е. выделяются из среды, в которой искусственно выращивается тот или иной вырабатывающий их микроорганизм. Например, для получения пенициллина культивируют особый вид плесени, для получения советского грамицидина—специальный вид почвенных бактерий и т. д.

Синтетическое получение таких сложных соединений либо еще не осуществлено, либо не может конкурировать в экономическом отношении с добытием природного продукта, что составляет специальность отдельной отрасли производства лекарственных препаратов, называемой промышленностью антибиотиков.

К особенно ценным антибиотикам относится вырабатываемый определенным видом лучистых грибов (актиномицетов) так называемый хлоромицетин, или хлорамфеникол, отличающийся от прочих антибиотиков своей относительной простотой строения, благодаря чему и получается синтетическим путем под названием синтомицина.

В химическом отношении хлоромицетин является одним из изомеров (см. ниже) 1-(пара-нитрофенил)-2-дихлорацетамин-1,3-пропандиола общей формулы строения:



Молекула хлоромицетина состоит, следовательно, из ароматического ядра, содержащего в качестве заместителей нитрогруппу и в пара-положении к ней боковую цепочку из трех углеродных атомов, из которых ко второму присоединена аминогруппа, ацилированная дихлоруксусной кислотой, а к первому и третьему—по гидроксигруппе. Первый и второй углеродные атомы цепочки асимметрические.

Хлоромицетин—единственно известный случай наличия в природном соединении нитрогруппы и дихлорацетила.

Хлоромицетин кристаллизуется из воды или дихлорэтана в виде бесцветных игл; температура плавления 151°. Оптически активен (вращает поляризованный луч света влево). Плохо растворим в воде, хорошо растворяется в спирте, этилацетате и ацетоне. Водные растворы устойчивы и выдерживают кипячение без разложения, но в щелочной среде остаток дихлоруксусной кислоты быстро гидролизуются даже на холоду.

Хлоромицетин эффективнее всех известных до сих пор лекарственных препаратов, применяемых для борьбы с такими тяжелыми заболеваниями,



Рис. 75. Схема производства синтомицина.

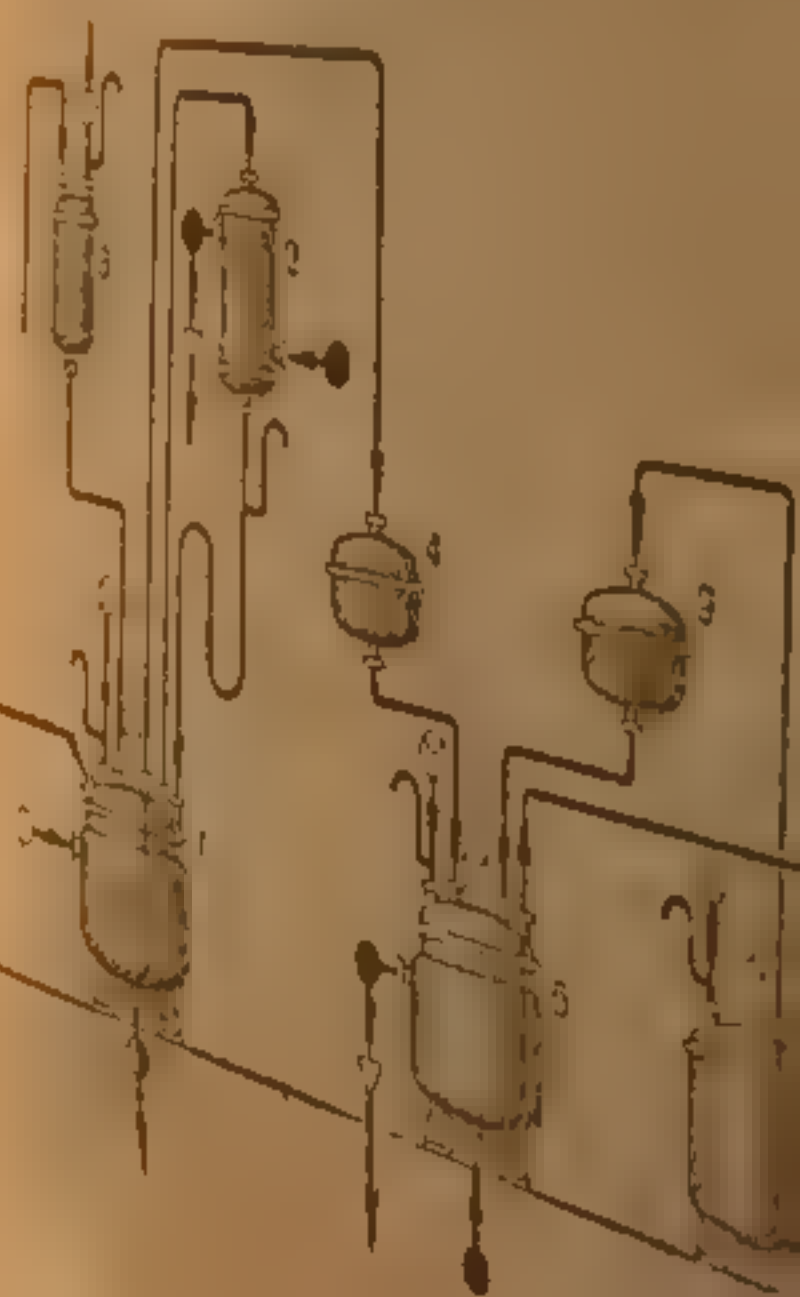


Рис. 76. Схема производства хлоромицетина.

растворитель для...  
1-...  
2-...  
3-...  
4-...  
5-...  
6-...  
7-...  
8-...  
9-...  
10-...  
11-...  
12-...  
13-...  
14-...  
15-...  
16-...  
17-...  
18-...  
19-...  
20-...  
21-...  
22-...  
23-...  
24-...  
25-...  
26-...  
27-...  
28-...  
29-...  
30-...  
31-...  
32-...  
33-...  
34-...  
35-...  
36-...  
37-...  
38-...  
39-...  
40-...  
41-...  
42-...  
43-...  
44-...  
45-...  
46-...  
47-...  
48-...  
49-...  
50-...  
51-...  
52-...  
53-...  
54-...  
55-...  
56-...  
57-...  
58-...  
59-...  
60-...  
61-...  
62-...  
63-...  
64-...  
65-...  
66-...  
67-...  
68-...  
69-...  
70-...  
71-...  
72-...  
73-...  
74-...  
75-...  
76-...  
77-...  
78-...  
79-...  
80-...  
81-...  
82-...  
83-...  
84-...  
85-...  
86-...  
87-...  
88-...  
89-...  
90-...  
91-...  
92-...  
93-...  
94-...  
95-...  
96-...  
97-...  
98-...  
99-...  
100-...



как дизентерия, паратиф, брюшной тиф, холера, трахома и ряд других. Его действие проявляется уже в ничтожных концентрациях от 1 : 100 000

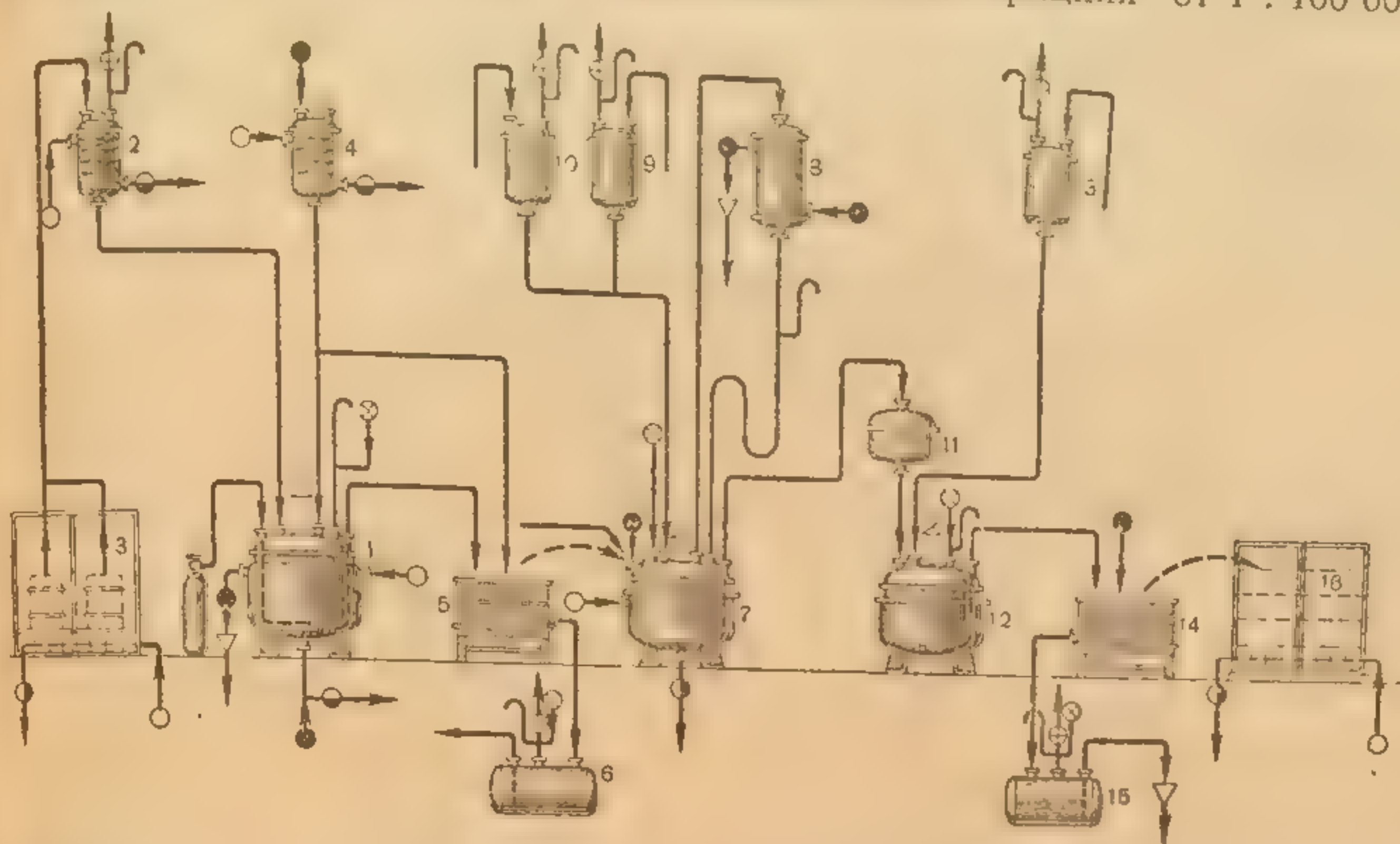


Рис. 75. Схема производства этоксидаминоакридина.

1—реактор; 2—мерник для фенола; 3—плавитель для фенола; 4—мерник для горячей воды; 5—нутч-фильтр; 6—монтаж; 7—редуктор; 8—обратный холодильник; 9—мерник для соляной кислоты; 10—мерник для аммиачной воды; 11—бунк-фильтр; 12—осадитель; 13—мерник для раствора щелочи; 14—нутч-фильтр; 15—монтаж; 16—сушилка.

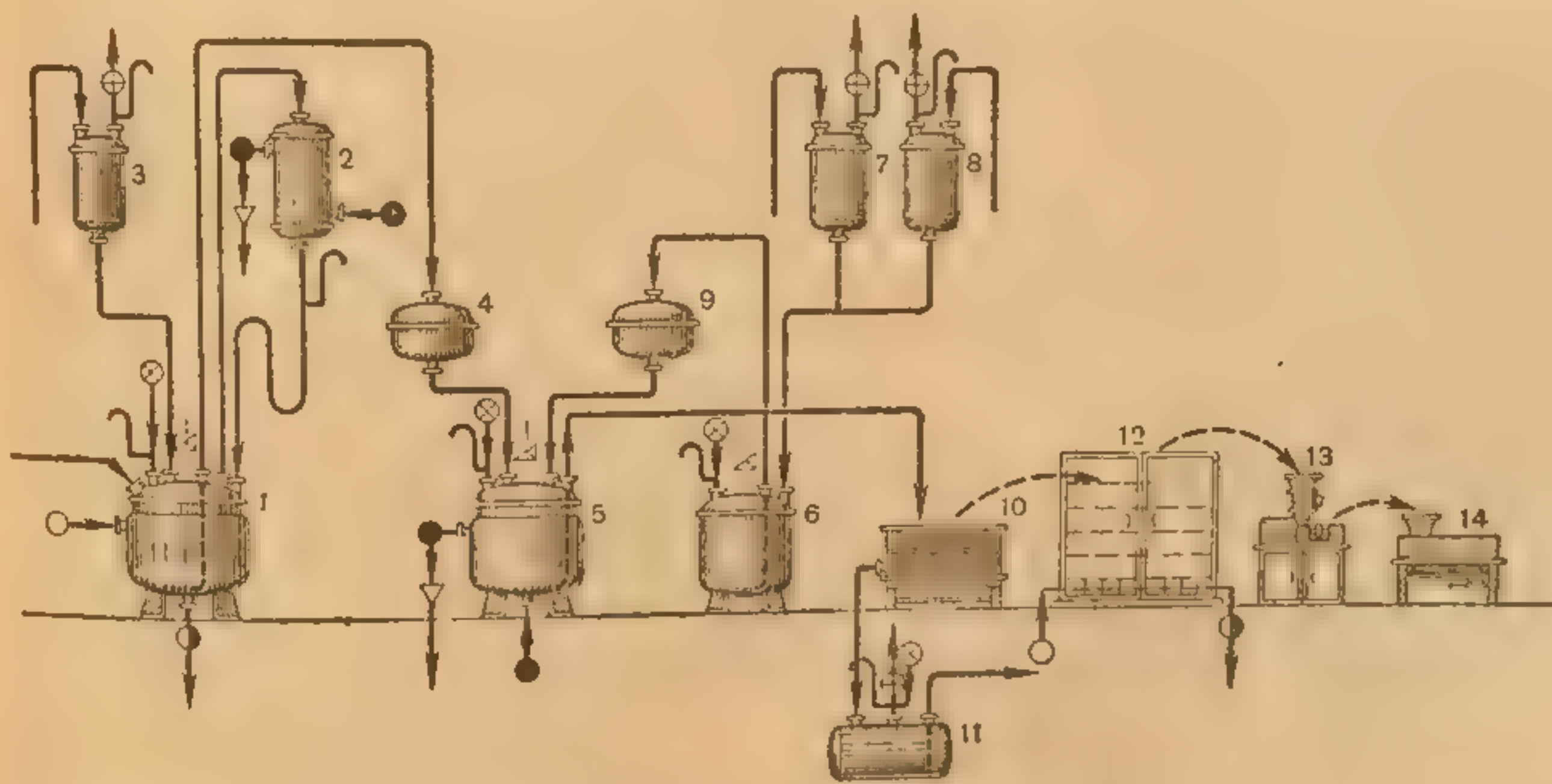


Рис. 76. Схема производства риванола.

1—растворитель для этоксидаминоакридина; 2—обратный холодильник; 3—мерник для спирта; 4—бунк-фильтр; 5—кристаллизатор; 6—растворитель для молочной кислоты; 7—мерник для спирта; 8—мерник для молочной кислоты; 9—бунк-фильтр; 10—нутч-фильтр; 11—монтаж; 12—сушилка; 13—мельница; 14—сеелка.

до 1 : 1 000 000 и даже до 1 : 5 000 000. Вместе с тем хлоромитетин мало-токсичен, что отнюдь не характерно для антибиотиков.

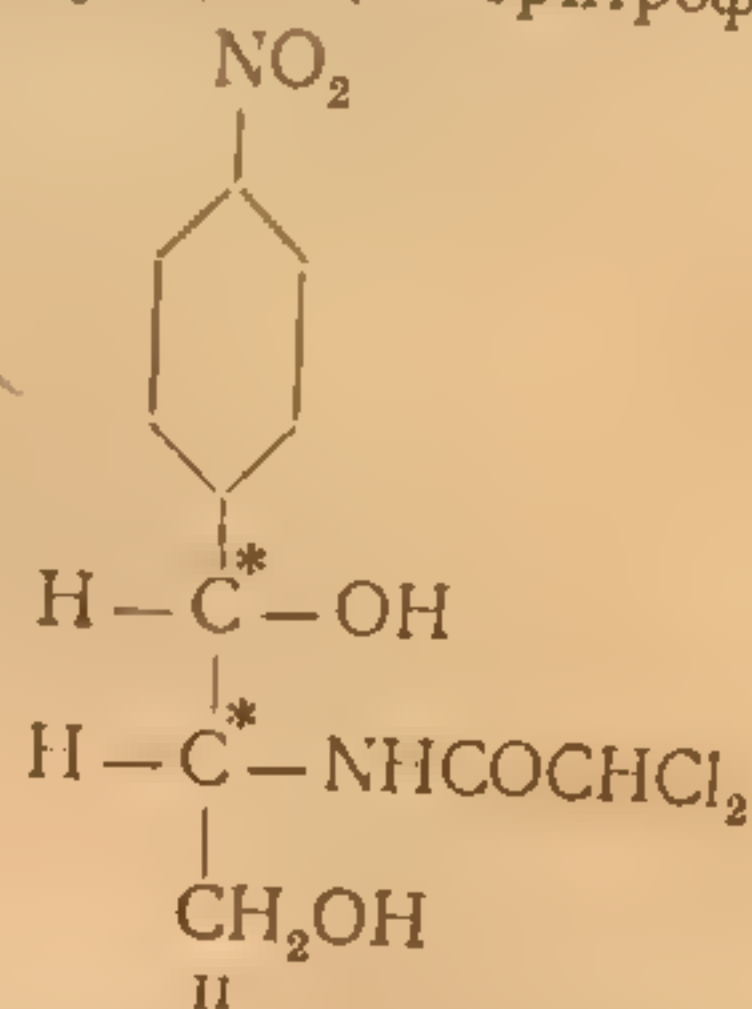
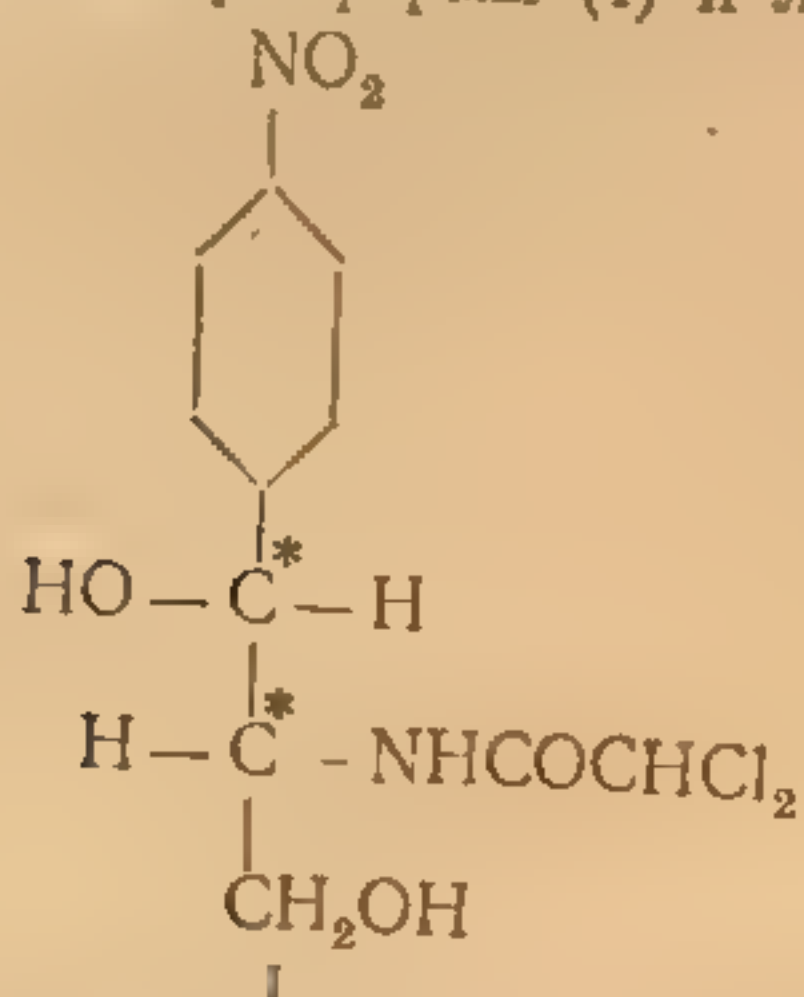
Хлоромитетин первоначально был открыт и изучен как природное анти-биотическое вещество, но как уже было сказано, в настоящее время полу-чается исключительно синтетическим путем. Этот синтетический препарат,



называемый синтомицином, идентичен природному хлоромикетину лишь в отношении своего элементарного состава  $C_{11}H_{12}O_5N_2Cl_2$ , но не строения.

Молекула хлоромикетина содержит два асимметрических атома углерода, вследствие чего это вещество может существовать в четырех изомерных формах, из которых только одной свойственно лечебное действие природного хлоромикетина. При синтетическом же получении хлоромикетина из веществ, не содержащих асимметрических атомов углерода, как, например, из паранитробензойной кислоты  $O_2N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$ ,

стирола  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}_2$  или пара-нитроацетофенона  $O_2N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{CH}_3$  образуется рацемическая (оптически недеятельная) смесь всех четырех изомеров, носящих название лево- и правовращающей треоформы (I) и лево- и правовращающей эритроформы (II):

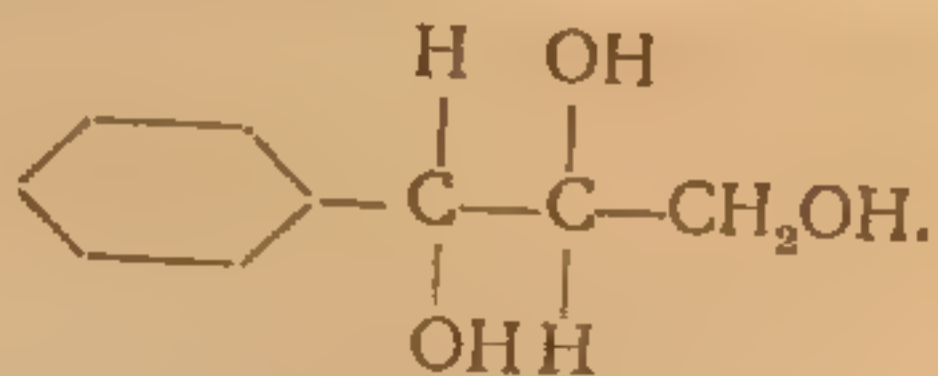


Из них природный хлоромикетин соответствует левой треоформе, правая треоформа имеет индифферентный характер и остается в готовом продукте, образуя рацемический синтомицин. Обе эритроформы обладают токсичным действием и в процессе производства удаляются из получаемого продукта.

Выпускаемый в настоящее время на основании временной фармакопейной статьи синтомицин представляет собой бесцветный кристаллический порошок (температура плавления  $148-151^\circ$ ), оптически недеятелен. По всем остальным физико-химическим свойствам синтомицин соответствует природному хлоромикетину; терапевтическое действие синтомицина в 2 раза слабее действия последнего. В настоящее время разработан метод выделения лево-треоформы (левомикетина), идентичной по строению и действию природному хлоромикетину.

Существует несколько методов производства синтомицина из различного исходного сырья (см. выше).

Приводим схему простейшего синтеза синтомицина из фенилпропантриола (фенилглицерина):

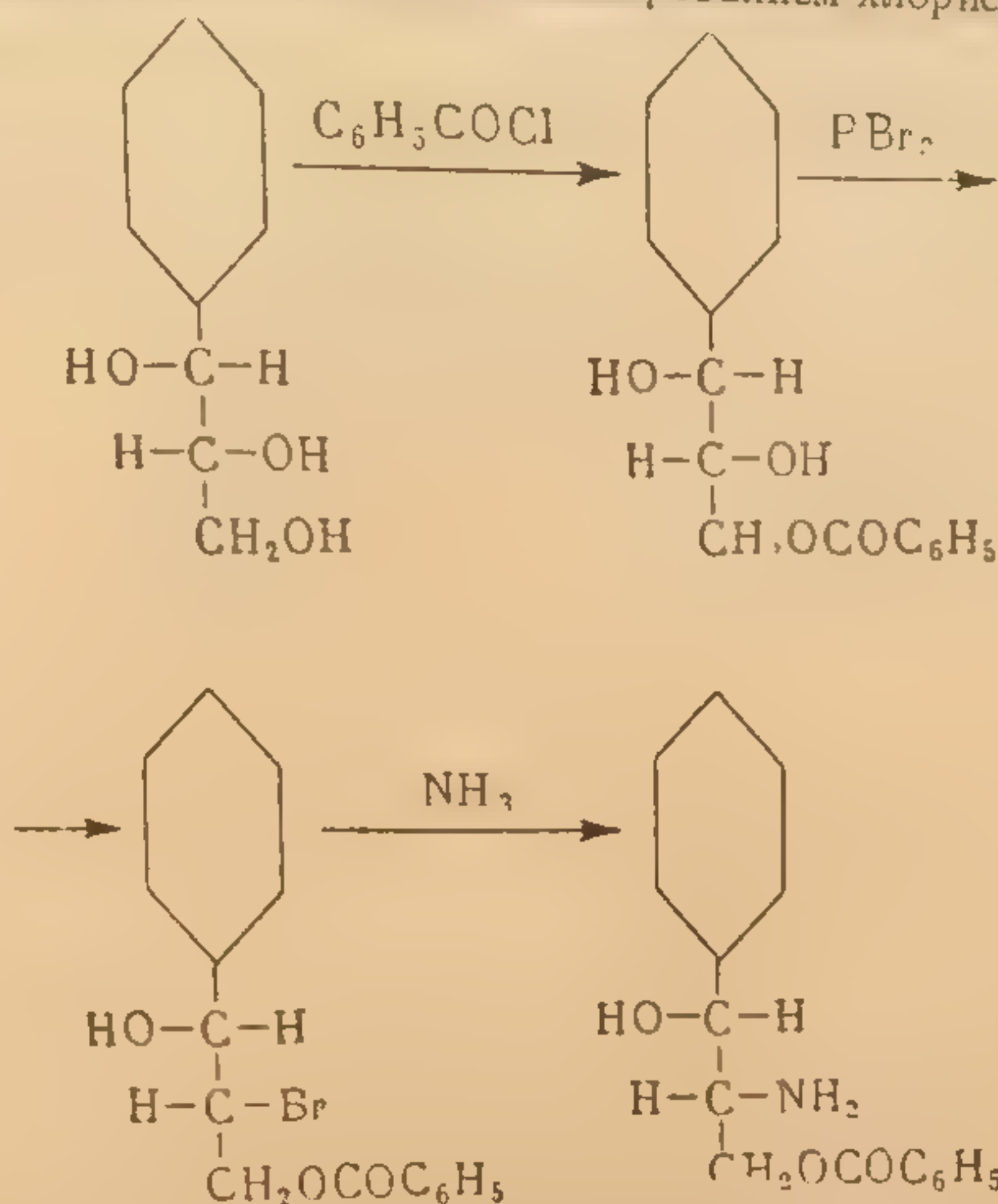


Этот синтез состоит из трех основных этапов:

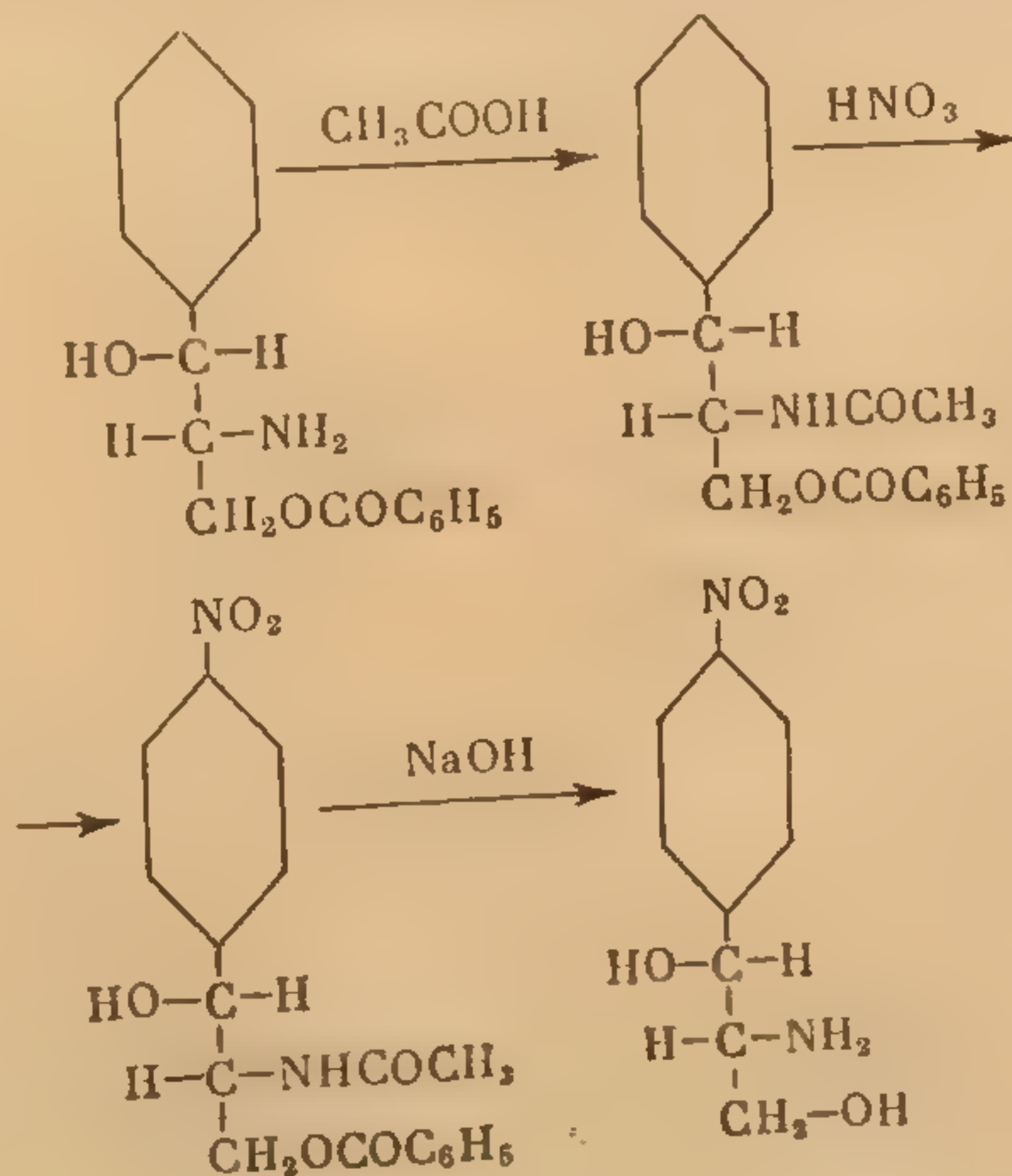
- 1) введение аминогруппы во второе положение цепочки;
- 2) введение нитрогруппы в ядро в пара-положение к цепочке;
- 3) введение дихлорацетила—ацилирование аминогруппы.



1. Аминогруппу вводят через бромпроизводное после предварительной защиты первичной спиртовой группы ацилированием хлористым бензоилом:

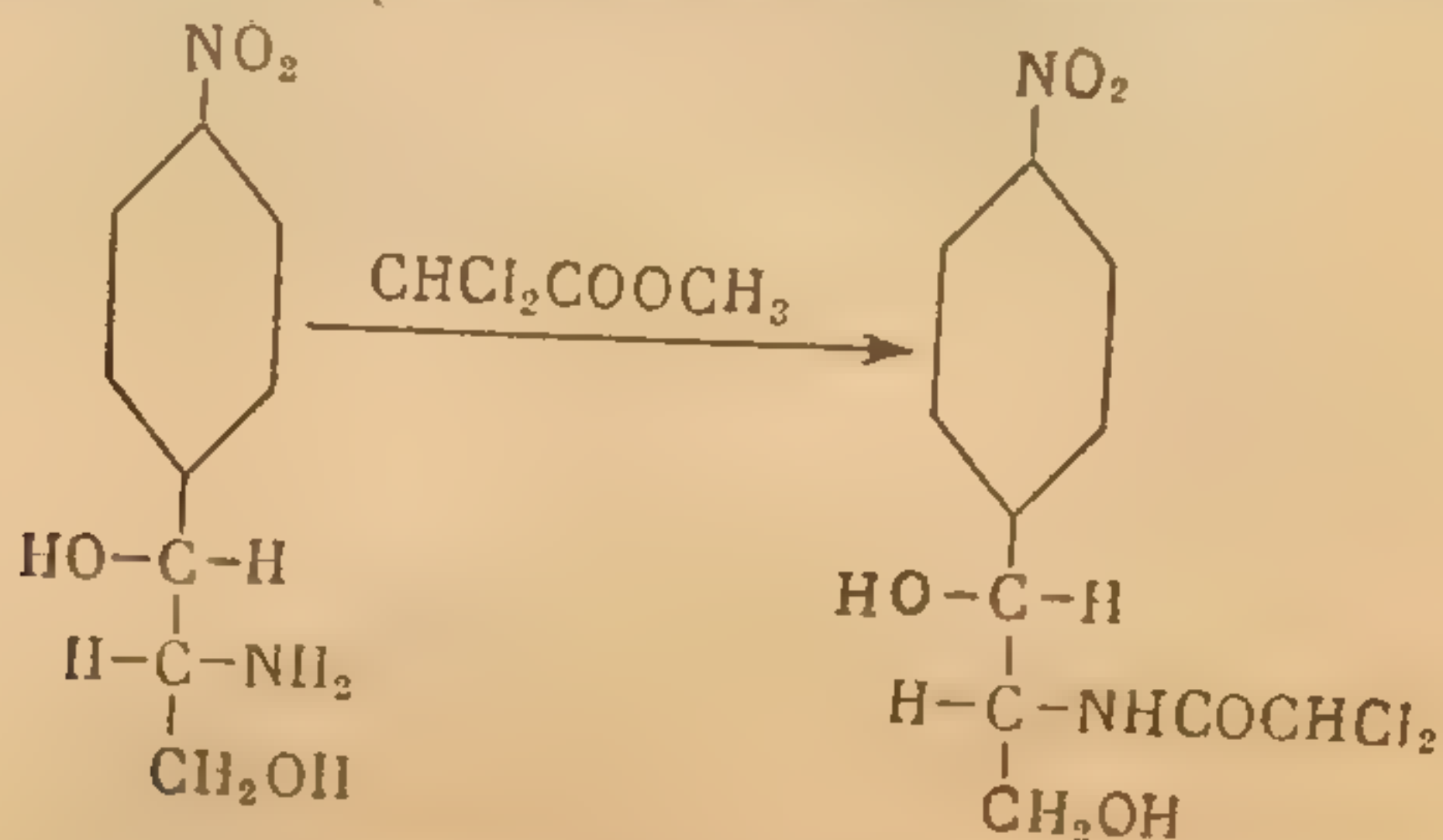


2. Нитрование производят после предварительного ацилирования введенной аминогруппы, затем оба ацила удаляют омылением:





3. Ацилирование свободной аминогруппы производят эфиром дихлоруксусной кислоты, который не затрагивает гидроксильных групп:



### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Какие средства называются антисептическими и дезинфекционными и к ка-ким классам соединений они относятся.
2. Каково строение хлораминов и как они получают.
3. Каковы свойства иодоформа и каков механизм его действия.
4. Опишите производство иодоформа из иода и из иодистых солей.
5. Что такое уротропин и кем он впервые был получен.
6. Как получается уротропин.
7. Что такое гваякол и какова технология его производства.
8. Опишите производство тиокола и дуотала.
9. Что общего в строении, методе получения и фармакологическом действии сало-ла и бензонафтола.
10. Каковы строение и свойства хинозола.
11. В чем состоит механизм общей реакции образования хинолинового цикла и каковы условия ее проведения.
12. Что такое риванол и из каких стадий состоит его синтез.
13. Как получают исходные продукты для синтеза риванола.
14. В чем состоит химизм и технология основных стадий производства риванола.
15. Что такое акридон и в каких условиях он образуется.
16. Что такое синтомицин и чем он отличается от природного хлоромидетина
17. Какова схема синтеза синтомицина.

ПРОТИ

§ 1. Действие противомаларийных средств называются веществами, действующими по отношению к паразитической болезни — малярии. Паразитическая форма, является возбудителем малярии, возбудителем малярии.

В крови человека малярийные паразиты, размножаясь, вызывают симптомы болезни, сопровождающиеся лихорадкой, которая различается по характеру течения. Особенно тяжелая форма — малярия.

Шизонты — конечная стадия развития паразита, которая вызывает инфекционный процесс, который приводит к малярии.

Однако при размножении паразитов в организме человека, называемых ооцистами, следовательно, ооцисты, при укусе последующего человека, передаются в малярийные комары.

В дальнейшем распространении паразитов при укусе комара, комары, следовательно, комары, при укусе комара, комары, следовательно, комары.

Поэтому в вопросе профилактики малярии, следует различать два пути заражения: 1) через комара, т. е. из комара в человека, 2) через комара, т. е. из комара в человека.

В настоящее время малярия, не только является заболеванием, но и является заболеванием, не только является заболеванием, но и является заболеванием.

В настоящее время малярия, не только является заболеванием, но и является заболеванием, не только является заболеванием, но и является заболеванием.

§ 2. Хинин и его соли являются средствами, действующими по отношению к паразитической болезни — малярии. Хинин, следовательно, хинин, следовательно, хинин.

Хинин, следовательно, хинин, следовательно, хинин, следовательно, хинин, следовательно, хинин, следовательно, хинин.



## ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

**§ 1. Действие противомаларийных средств.** Противомаларийными средствами называются вещества, обладающие специфической избирательной токсичностью по отношению к возбудителю тяжелой и весьма распространенной болезни—малярии. Причиной этой болезни, имеющей несколько разновидностей, является одноклеточный микроорганизм, так называемый малярийный плазмодий, попадающий в кровь человека при укусе его зараженной плазмодием самкой малярийного комара (вида анофелес).

В крови человека малярийный плазмодий превращается в споры, называемые шизонтами, проникающие в кровяные шарики. Шизонты периодически размножаются клеточным делением, вызывая этим приступы малярии, сопровождающиеся повышением температуры. По периодичности приступов различается трех- и четырехдневная малярия. Кроме того, существует особенно тяжелая форма тропической малярии.

Шизонты—конечная стадия жизненного цикла малярийного плазмодия, не обладают инфекционными свойствами, т. е. не могут передаваться от больного малярией к здоровому человеку.

Однако при размножении шизонтов образуется некоторое количество особых спор, называемых гаметоцитами. В крови человека они не размножаются и, следовательно, не вызывают приступов малярии; попав же в тело комара, при укусе последним больного малярией, гаметоциты снова превращаются в малярийные плазмодии, заражая ими комара и являясь причиной дальнейшего распространения болезни. Таким образом, здоровый комар при укусе больного малярией заражается от него гаметоцитами и через некоторое время становится распространителем малярии.

Поэтому в вопросе противомаларийного действия лекарственных препаратов следует различать две стороны:

- 1) лечебную, т. е. излечение от малярии путем уничтожения находящихся в крови больного шизонтов;
- 2) профилактическую, т. е. пресечение распространения малярии путем уничтожения гаметоцитов, находящихся в крови не только больного малярией, но и излечившегося от нее.

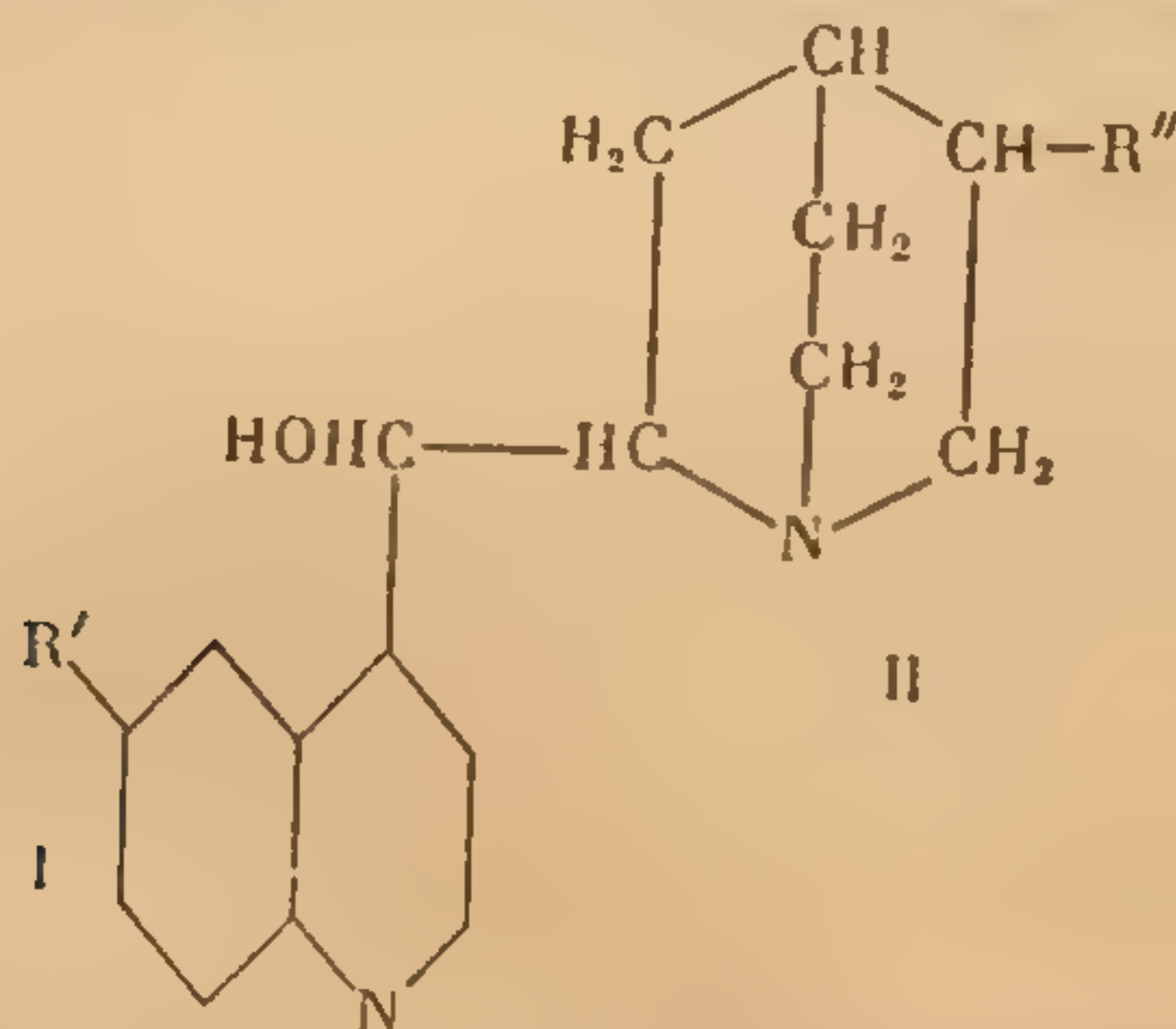
В настоящее время нет противомаларийного средства, действующего на обе формы; все как природные, так и синтетические препараты являются либо шизонтоцидными, либо гаметоцидными. Для ликвидации малярии как таковой необходимо совместное применение соответствующих лекарственных веществ.

**§ 2. Хинин и его синтетические заменители.** Давно известным противомаларийным средством является хинин, главный алкалоид коры хинного дерева, произрастающего в Южной Америке и Индонезии. Хинная кора



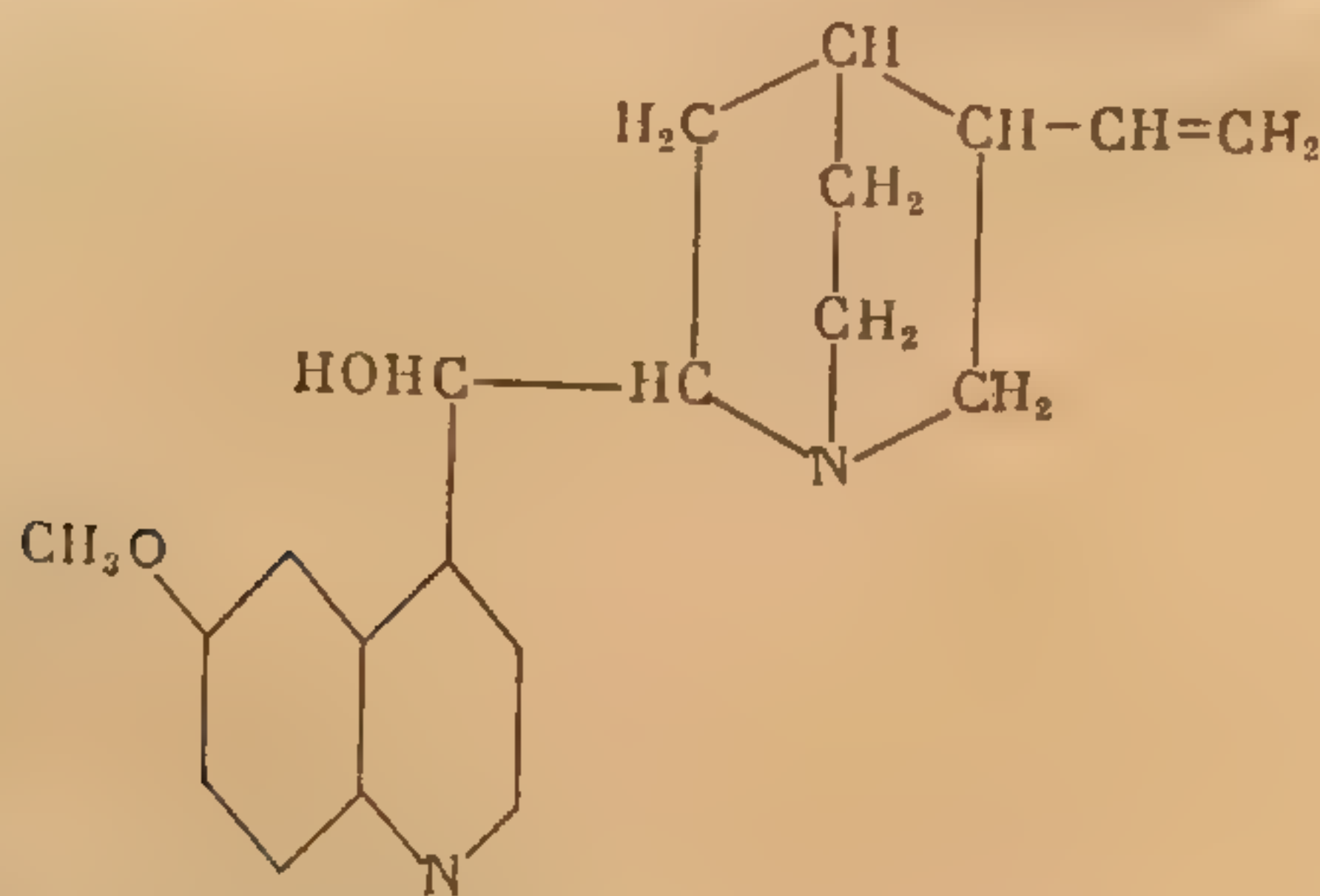
впервые привезена в Европу еще в XVII столетии, хинин же был выделен из нее в 1820 г.

Хинная кора, подобно опию (см. Аналгетические средства, § 2), содержит свыше 20 родственных алкалоидов, скелет которых состоит из двух самостоятельных бициклических ядер: хинолинового (I) и хинуклидинового (II), соединенных карбинольным мостиком, общей формулы строения:



Хинолиновое ядро можно рассматривать как бензольный и пиридиновый циклы, совмещенные двумя рядом стоящими атомами углерода. С этой же точки зрения хинуклидиновое ядро представляет собой два пиперидиновых кольца, совмещенных атомом азота и тремя атомами углерода.

Отдельные хинные алкалоиды различаются между собой характером радикалов  $R'$  и  $R''$ , причем для хинина  $R'$  — метоксил —  $OCH_3$ , а  $R''$  — винил —  $CH=CH_2$ . Таким образом, хинин имеет следующее строение:



Содержание хинина в коре хинного дерева составляет от 5 до 15%. Содержание остальных алкалоидов в сумме превосходит это количество в несколько раз. Эти алкалоиды также обладают противомаларийными свойствами, но в более слабой степени, чем хинин.

Выделение и разделение хинных алкалоидов производятся обычными методами технологии алкалоидов, т. е. извлечением оснований из обработанной щелочью коры хинного дерева органическими растворителями и пе-

разделом их в форме  
кислот. Хинин — специфиче-  
ские шизонты и тем изде-  
лается антипиретичес-  
скими. Хинин не  
соединяется с серной, соляной  
При больших дозах  
поражением слу-  
хоты, у многих  
Кроме того, у многих  
Хинин недостаточ-  
но выражает лишь шизон-  
тин, излечивая боль-  
тема через укус комара  
Синтез хинина, осу-  
ществляя потому, что ряд зн-  
лещь некоторые функции  
и свободны от прису-  
ства, § 2). Эти си-  
следующим группам: 1)  
и плазмоди; 2) произво-  
дственное пара-хлоранил-  
хинина по своему строен-  
Плазмохин, или 6-м-

$CH_3O$   
 $CH_3$   
имеет идентичное хинину  
рому присоединена цепоч-  
гать углеродных атомо-  
т. е. имеющая всего де-  
винилхинуклидиновой ч-  
Отличие плазмохина  
нена к хинолиновому ядру  
аминогруппу (в хинине-  
Плазмоди, или 6-м-  
 $CH_3O$

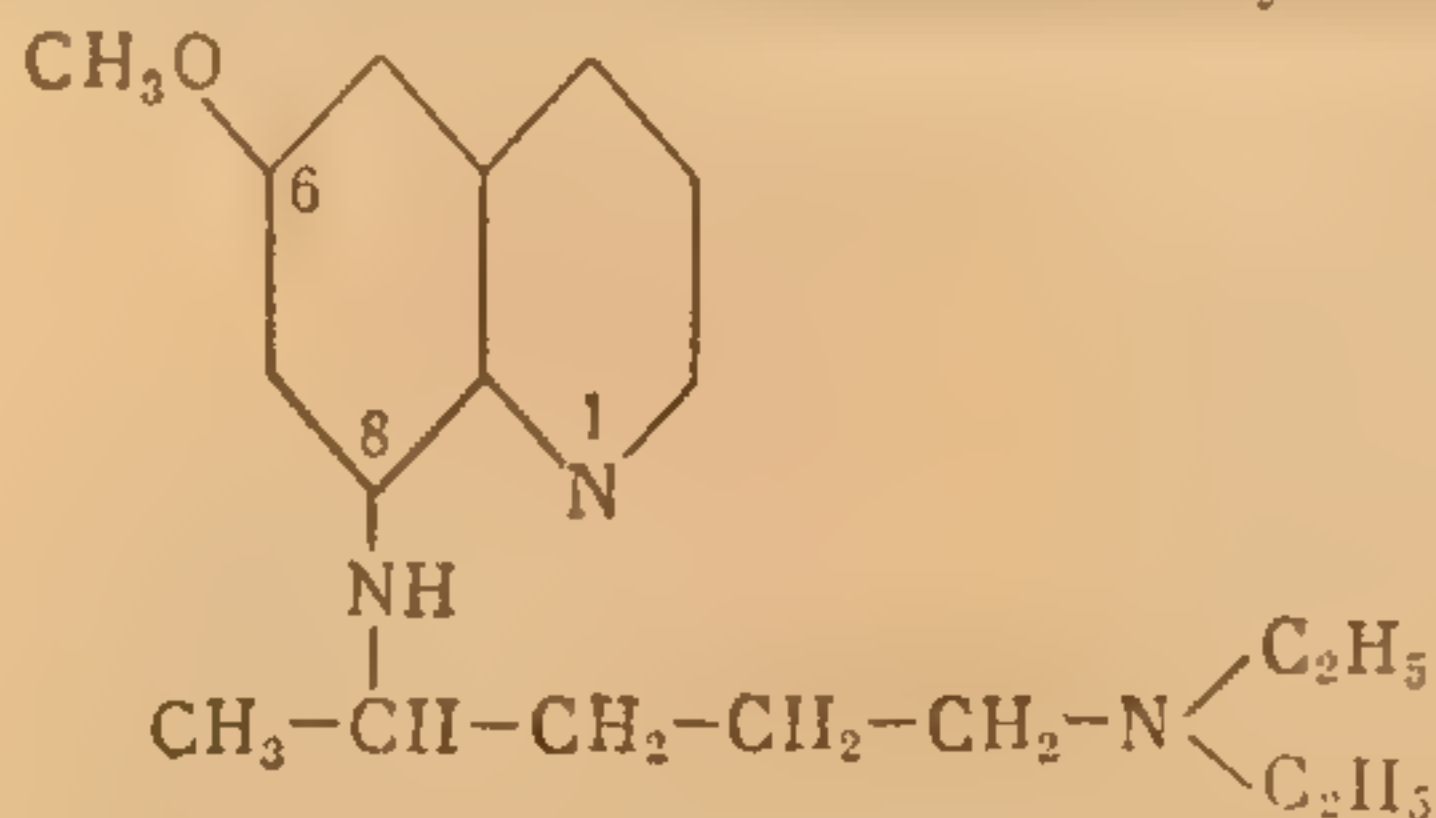


реводом их в форме солей в водный раствор действием разбавленных кислот. Хинин—специфическое противомаларийное средство, уничтожающее шизонты и тем излечивающее больного малярией. Кроме того, хинин обладает антипиретическими, аналгетическими и местноанестезирующими свойствами. Хинин нерастворим в воде, поэтому он применяется в виде солей с серной, соляной и бромистоводородной кислотами.

При больших дозах лечение хинином сопровождается головокружениями, поражением слуха (глухотой) и рядом других побочных явлений. Кроме того, у многих хинин вызывает кожные заболевания—сыпь и экзему. Хинин недостаточен для борьбы с малярией как таковой, ибо он поражает лишь шизонты, не уничтожая гаметоцитов. Таким образом, хинин, излечивая больного, не предотвращает заражения им другого человека через укусы комара.

Синтез хинина, осуществленный в 1944 г., не имеет практического значения потому, что ряд значительно более простых соединений, включающих лишь некоторые функциональные группы хинина, не только заменяют его, но и свободны от присущих ему недостатков (см. Местноанестезирующие средства, § 2). Эти синтетические заменители хинина принадлежат к следующим группам: 1) производные метоксиаминохинолина—плазмохин и плазмоцид; 2) производное хлорметоксиаминоакридина—акрихин; 3) производное пара-хлоранилина—бигумаль. Наибольшее сходство с молекулой хинина по своему строению имеют препараты первой группы.

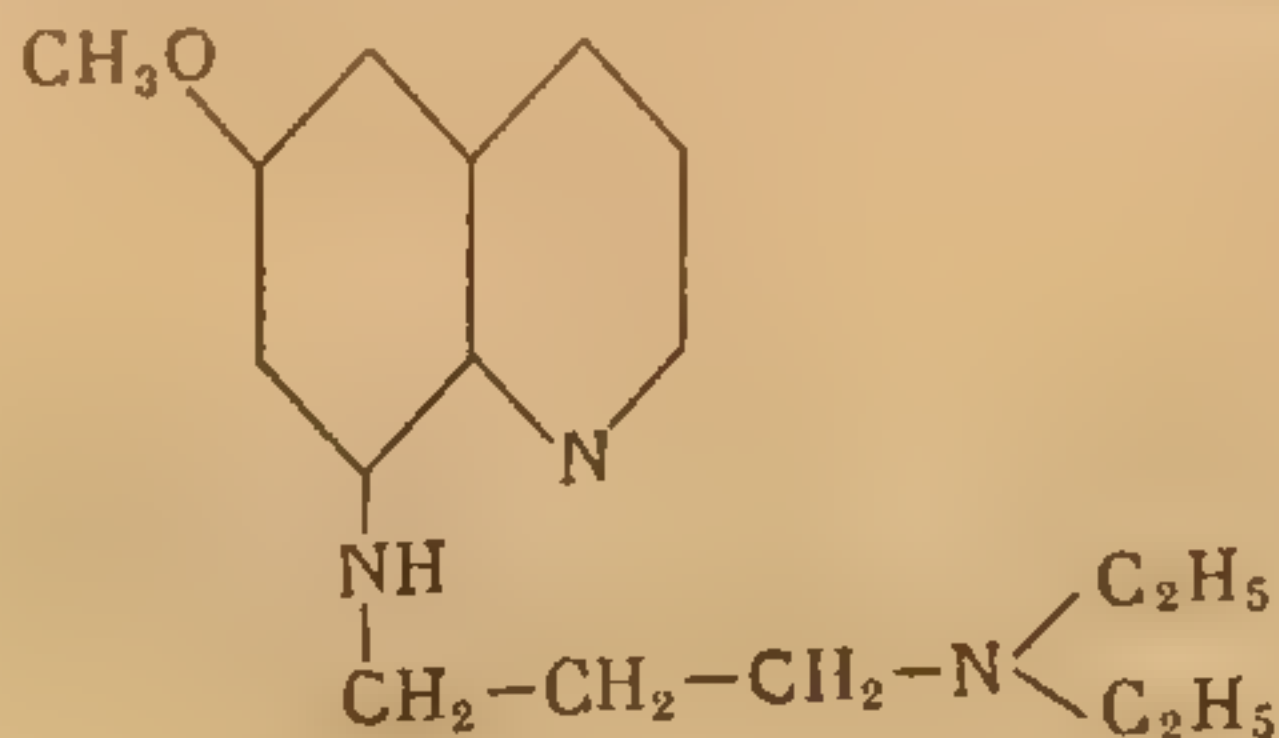
Плазмохин, или 6-метоксн-8-диэтиламинметилбутиламинохинолин,



имеет идентичное хинину метоксилированное хинолиновое ядро, к которому присоединена цепочка, состоящая из разветвленной цепи, имеющей пять углеродных атомов и заканчивающейся диэтиламинной группой, т. е. имеющая всего девять углеродных атомов, столько же, сколько в винилхинуклидиновой части хинина.

Отличие плазмохина от хинина заключается в том, что цепочка присоединена к хинолиновому ядру в положении 8 (в хинине—в положении 4) через аминогруппу (в хинине—через карбинольную).

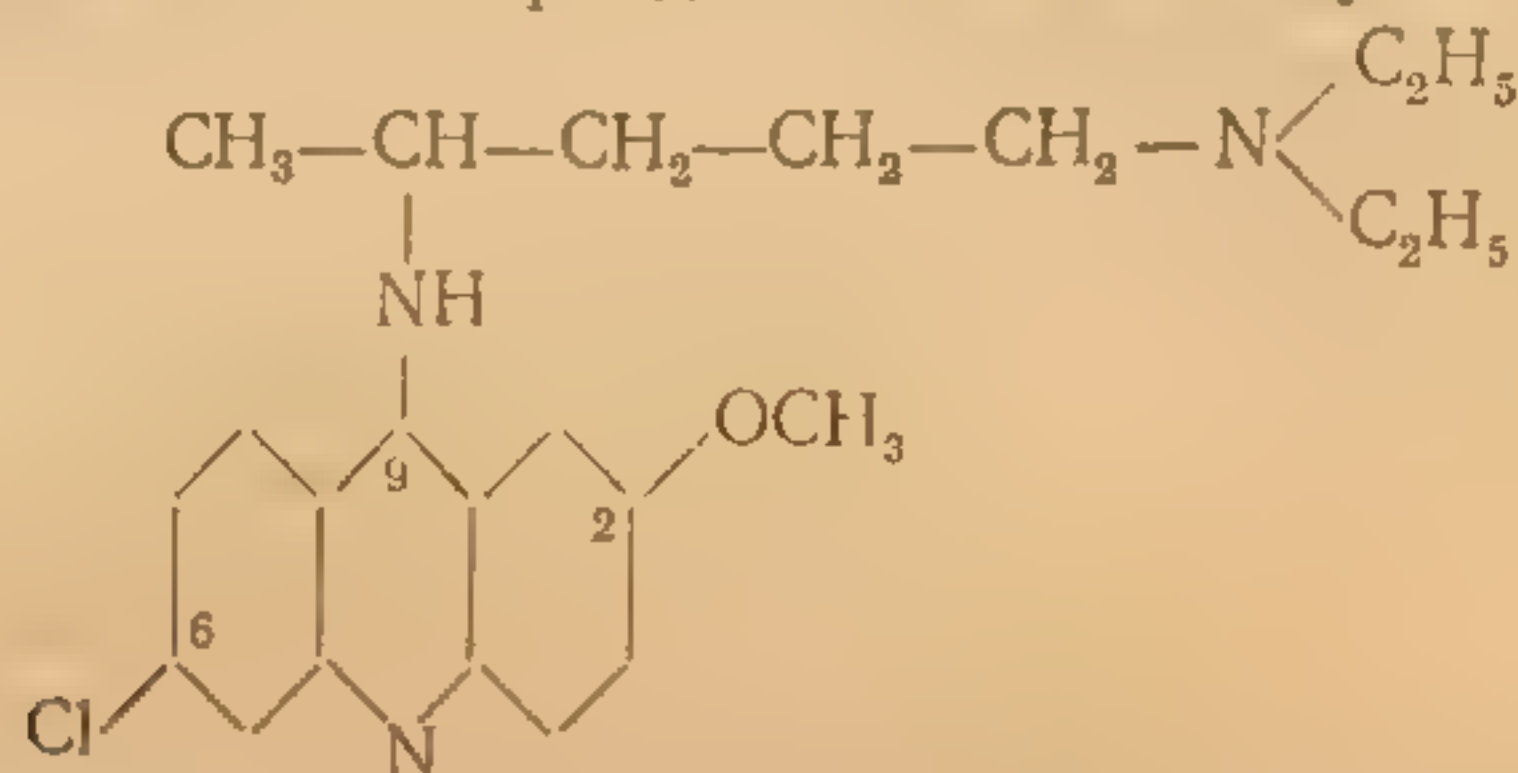
Плазмоцид, или 6-метоксн-8-диэтиламинопропиламинохинолин.



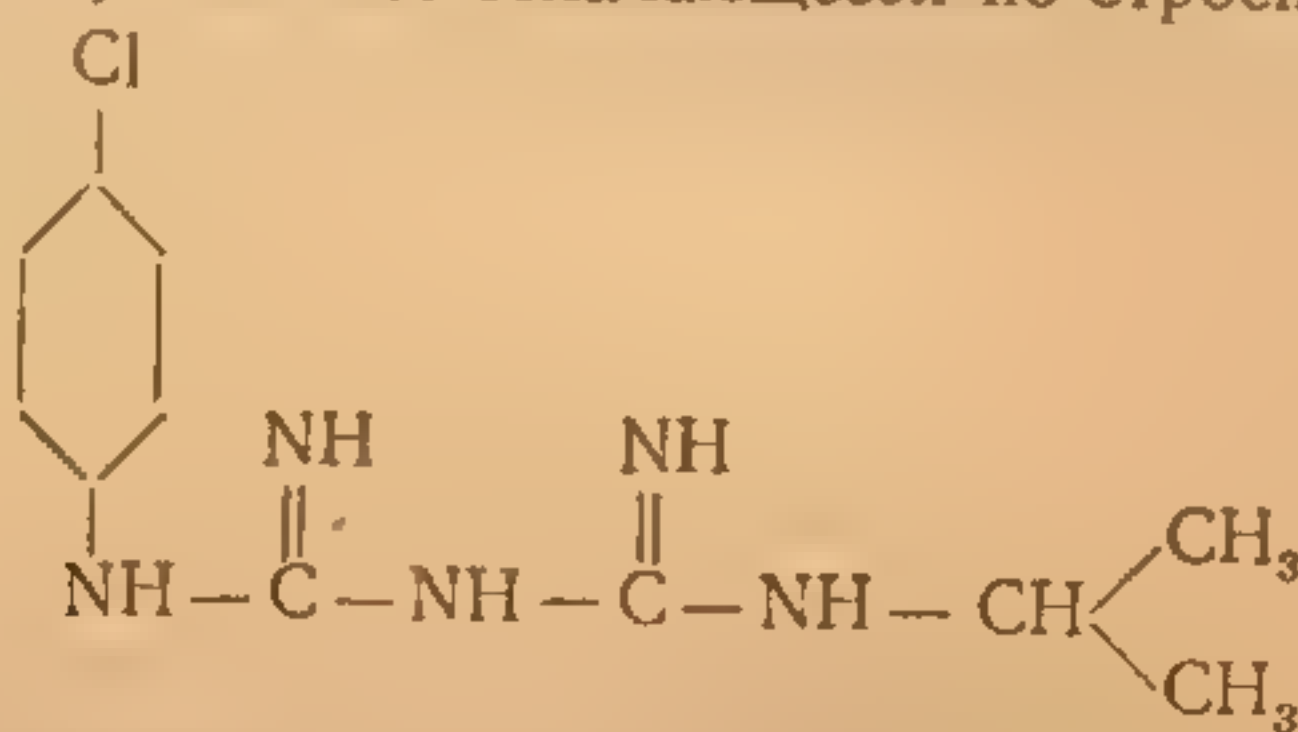


Он отличается более короткой нормальной цепочкой, состоящей из трех углеродных атомов и имеющей на конце также диэтиламинную группу. Таким образом, здесь цепочка содержит лишь семь углеродных атомов, что соответствует хинуклидиновому ядру, но без винильной группы. Остальные детали строения плазмоцида соответствуют плазмохину, т. е. цепочка присоединена к хинолиновому ядру в 8-м положении и через аминогруппу.

Акрихин, или 2-метокси-6-хлор-9-диэтиламинометилбутиламиноакридин,



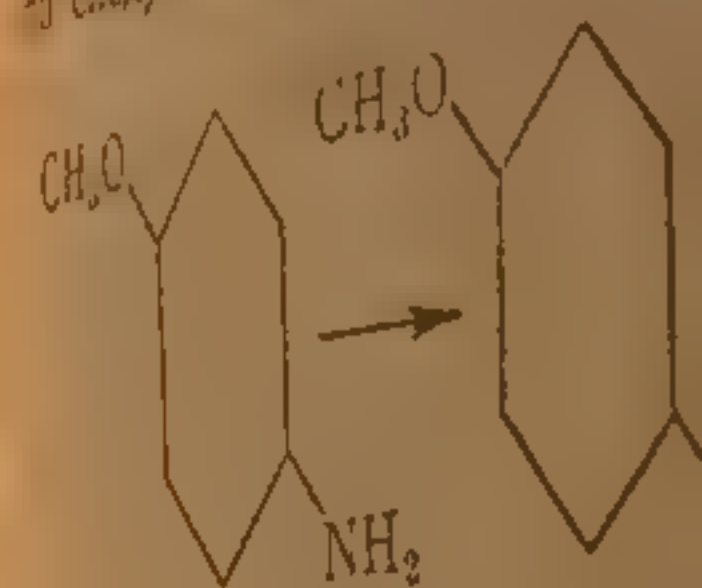
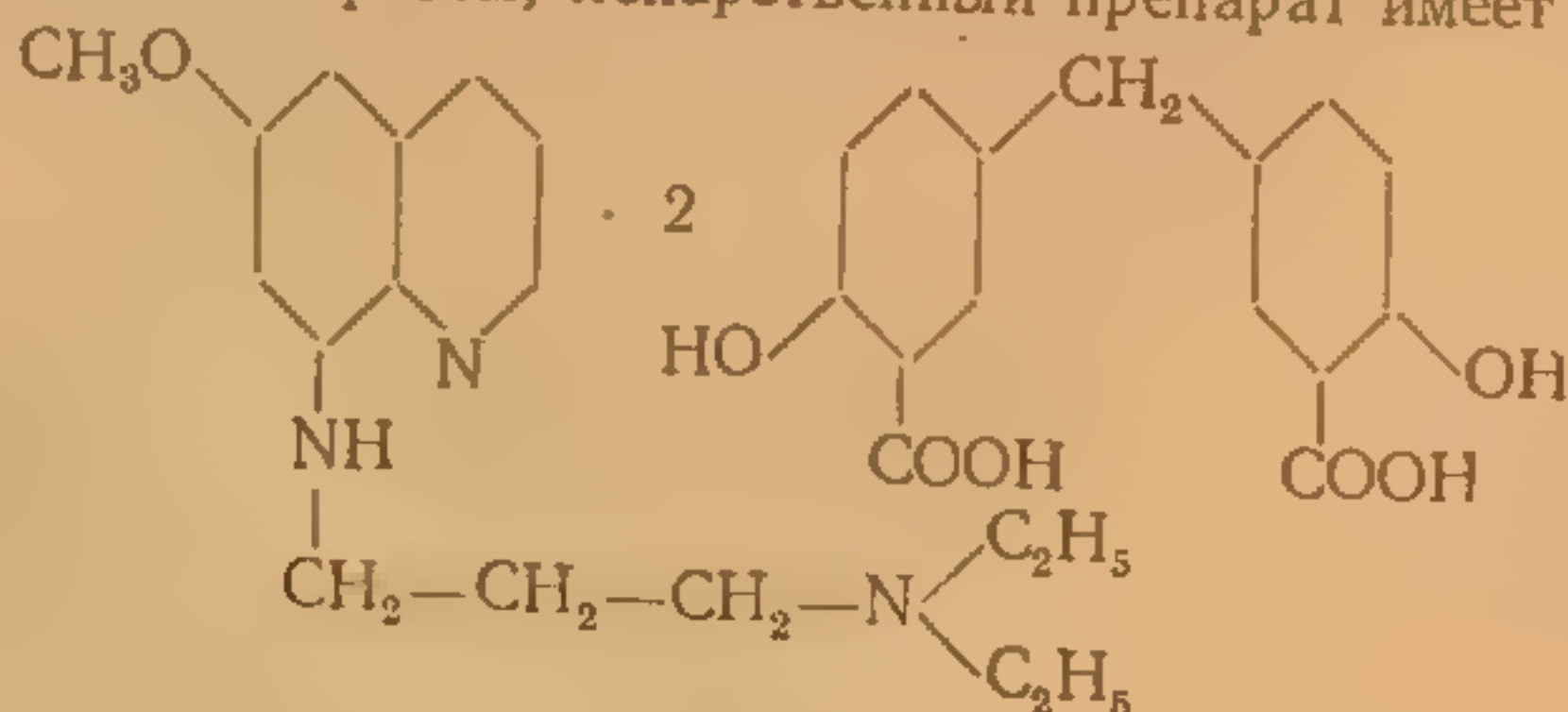
имеет к предыдущим соединениям примерно такое же отношение, как риванол к хинозолу (см. Антисептические и дезинфекционные средства, § 7 и § 8). Цепочка акрихина по своему строению соответствует цепочке плазмохина. Бигумаль, или пара-хлорфенилизопропилбигуанид,—противо-  
малярийное средство, наиболее отличающееся по строению от хинина:



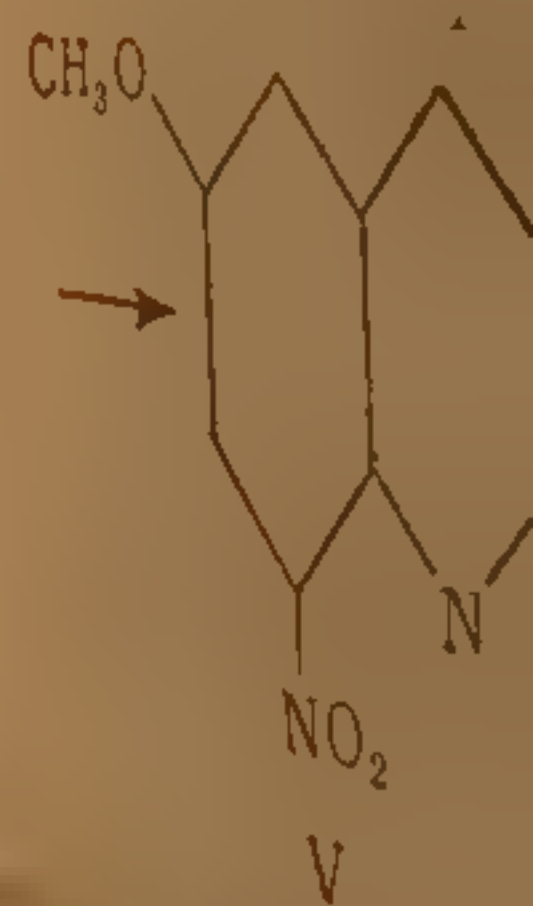
Что касается фармакологического действия синтетических заменителей хинина, то плазмохин и плазмоцид действуют на шизонты слабее, чем хинин, но гаметоцидны при всех формах малярии, в том числе и при тропической. Акрихин действует подобно хинину, уничтожая шизонты.

Бигумаль особенно эффективен при борьбе с тропической малярией § 3. Плазмоцид и его получение. Как уже указывалось, плазмоцид является 6-метокси-8-диэтиламинопропиламинохинолином и состоит из хинолинового ядра (метоксааминохинолина) и алифатической цепочки (остатка диэтиламинопропана).

Применяется он в виде соли с двумя молекулами метиленбиссалициловой кислоты. Таким образом, лекарственный препарат имеет строение:



I II



V

Исходным полупродуктом синтеза является 4-метокси-2-нитроанилин, который в дальнейшем подвергается нитрогруппе, вводя которую в 6-положение, получают 6-метокси-2-нитроанилин (III). Из нитроанилина под действием глицириновой кислоты (III) при нагревании в присутствии перекиси водорода получают 6-метокси-8-диэтиламинопропиламинохинолин (IV). Исходный пара-хлорфенилизопропилбигуанид (V) получают из 4-хлорфениламина и диэтиламина.



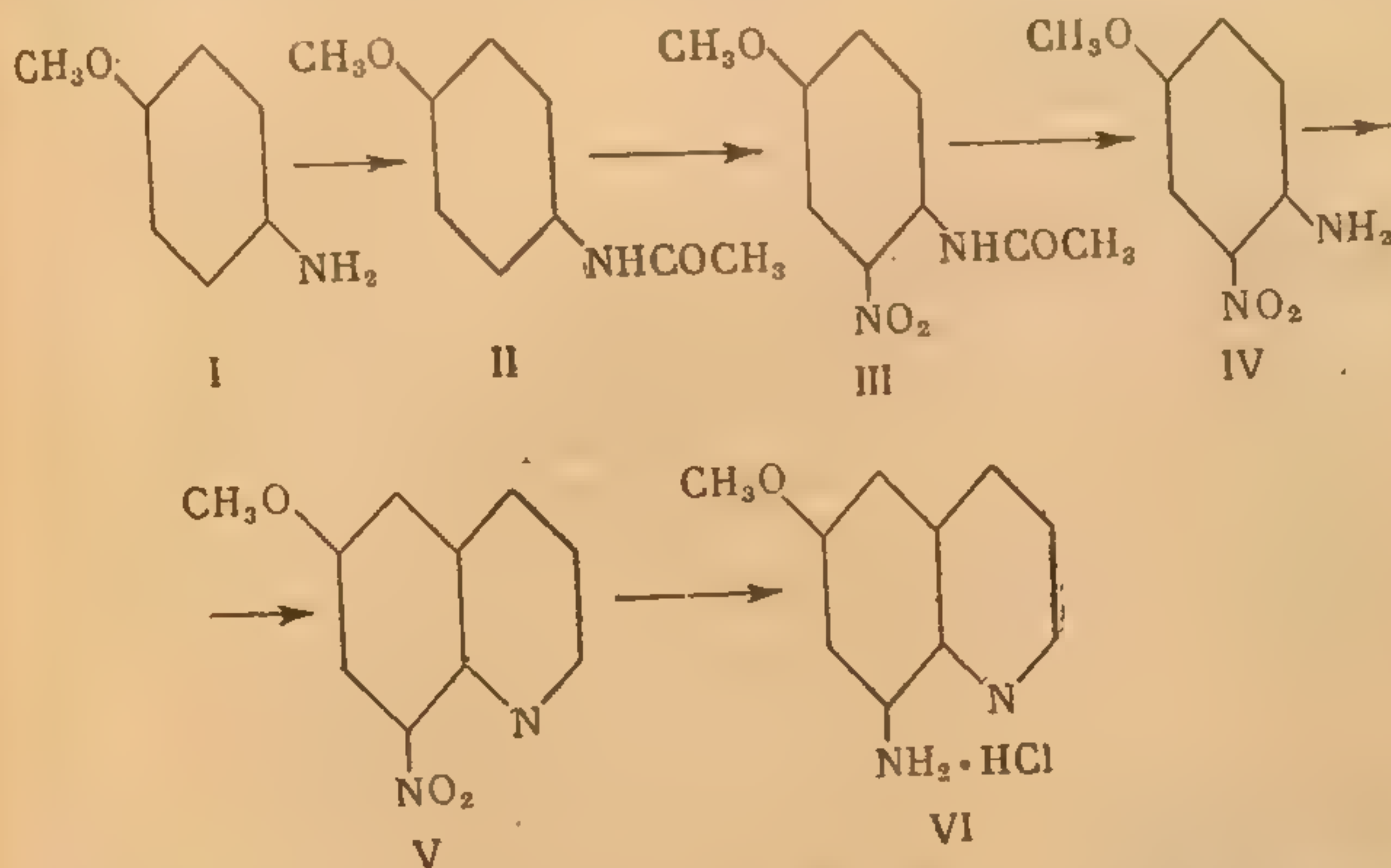
Плазмоцид представляет собой (ГФVIII, 447) желто-оранжевый порошок (основание плазмоцида—маслянистая жидкость), слабо горького вкуса, малорастворимый в воде. Под действием света и воздуха разлагается.

Плазмоцид уступает хинину (и акрихину) по способности прекращать малярийные приступы, но прием его в течение суток делает кровь гаметоносителя незаразной для малярийного комара. Поэтому плазмоцид применяется как гаметоцидное средство в комбинации с акрихином или хинином.

Плазмоцид был синтезирован в 1931 г. О. Ю. Магидсоном и И. Т. Струковым в качестве заменителя заграничного плазмохина, от которого отличается значительно меньшей токсичностью.

Синтез плазмоцида распадается на три самостоятельные части: 1) получение ядра плазмоцида; 2) получение цепочки плазмоцида; 3) «конденсация» ядра с цепочкой и получение соли плазмоцида.

1. Получение ядра плазмоцида. Ядро плазмоцида, или 6-метокси-8-аминохинолин, синтезируется в виде солянокислой соли по следующей схеме:



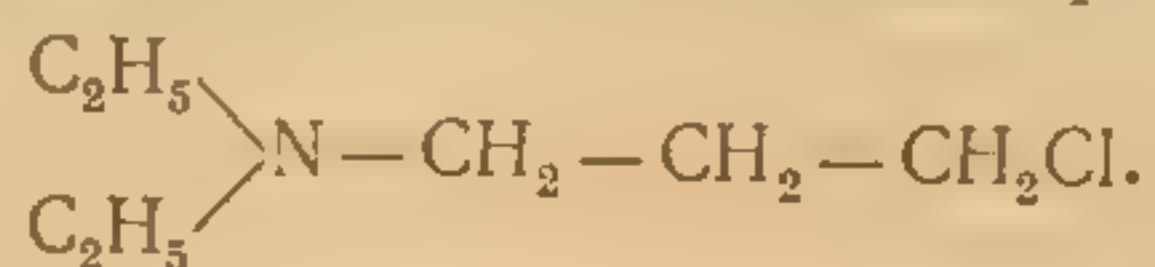
Исходным полупродуктом служит пара-анизидин (I), атом азота аминогруппы которого в дальнейшем входит в пиридиновый цикл хинолинового ядра. Аминогруппа бензольного цикла образуется путем восстановления нитрогруппы, ввести которую можно только после защиты имеющейся аминогруппы (см. часть I, Ацилирование, § 3). Первым этапом производства ядра плазмоцида является получение пара-ацетанизида (II), который затем нитрованием переводится в 3-нитро-4-аминоанизол, или орто-нитро-пара-ацетанизид (III), дающий после омыления орто-нитро-пара-анизидин (IV).

Из нитроанизида получается 6-метокси-8-нитрохинолин (V) при помощи глицерина (превращающегося в акролен) в присутствии серной кислоты, причем в качестве более сильного окислителя (чтобы не реагировала нитрогруппа) применяется мышьяковая кислота (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4). Полученное нитросоединение восстанавливается и перегруппировки, § 2).

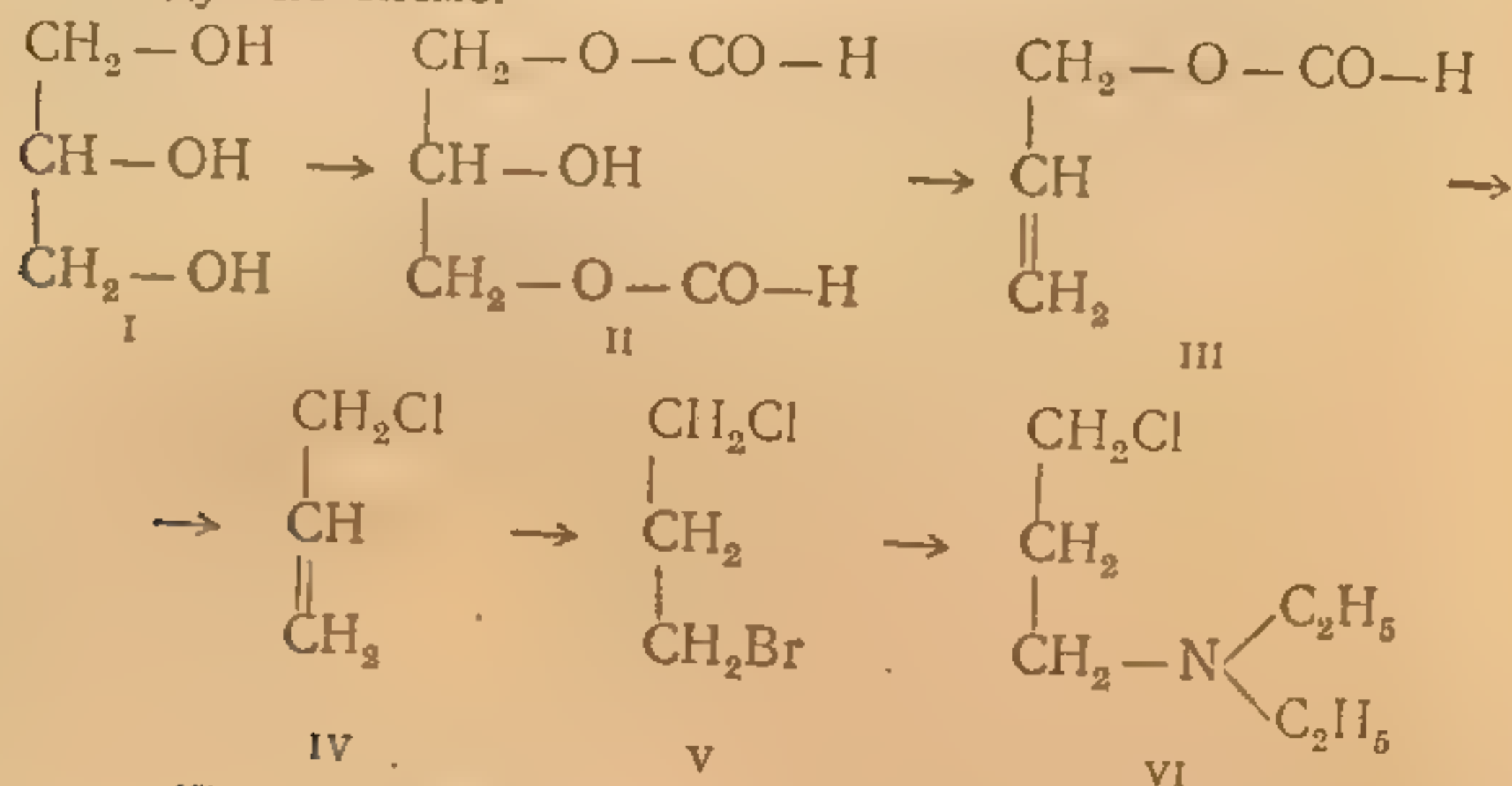
Исходный пара-анизидин получают из пара-нитрохлорбензола.



2. Получение цепочки плазмоцида. Для того чтобы осуществить алкилирование аминогруппы ядра цепочкой, она должна быть получена в виде соответствующего алкилирующего средства, проще всего в виде хлорпроизводного, т. е. диэтиламинопропилхлорида:



Синтез ведут по схеме:

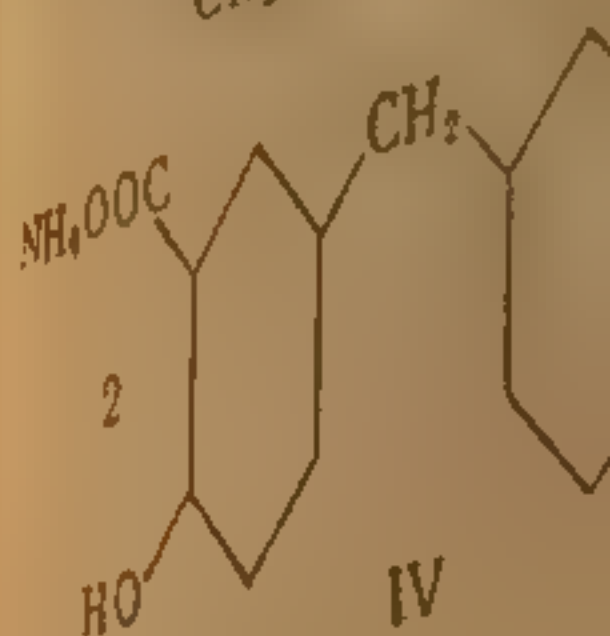
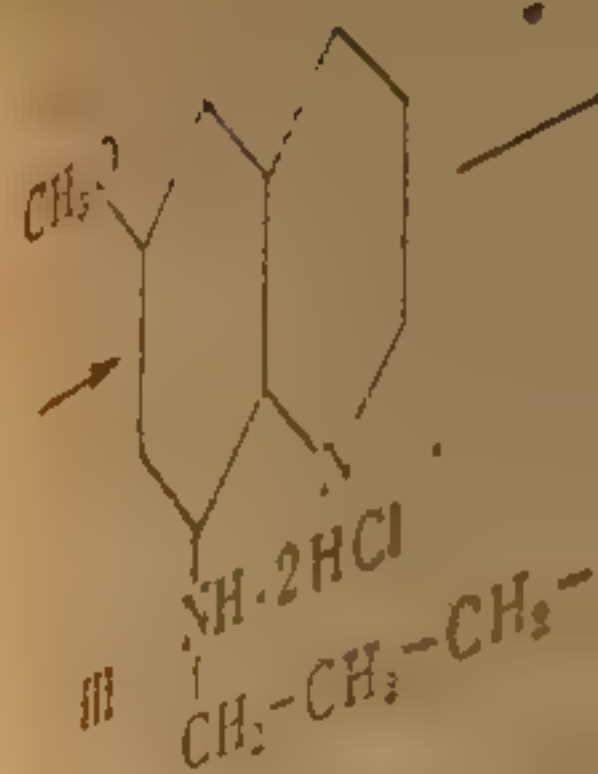
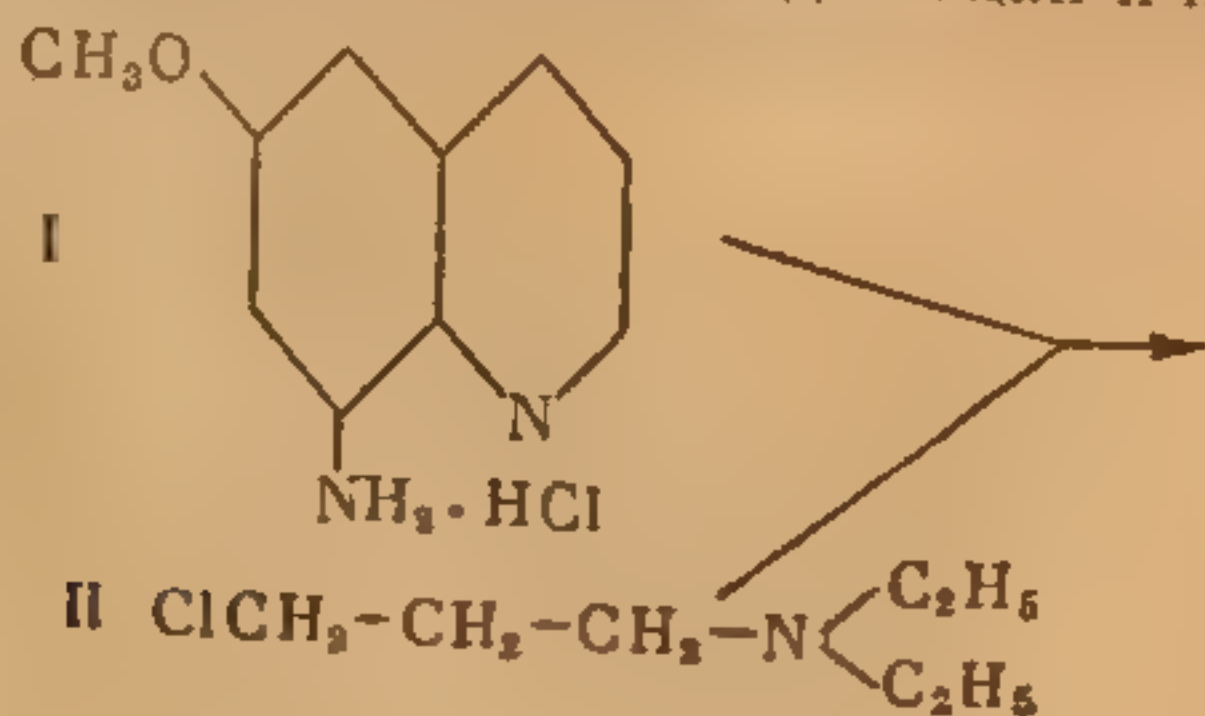


Глицерин (I) при нагревании с муравьиной кислотой переходит в диформиат (II), т. е. в димуравьинокислый эфир; последний при нагревании до высокой температуры (пиролиз) превращается в аллилформиат (III), который переэтерифицируется (см. часть I, Ацилирование, § 11) соляной кислотой в хлористый аллил (IV). Действием на хлористый аллил бромистоводородной кислотой, на противоположный конец углеродной цепи вводится атом брома с образованием триметиленхлорбромид (V). Эта реакция идет вопреки правилу Марковникова (см. часть I, Галогенирование, § 3) вследствие нахождения на одном из концов цепи отрицательно заряженного атома хлора. При взаимодействии триметиленхлорбромид с диэтиламинопропилхлоридом (VI) получается диэтиламинопропилхлорид (VI).

Диэтиламин получается в результате нитрозирования диэтиланилина и последующего разложения пара-нитрозодиэтиланилина щелочью (см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 8 и § 9).

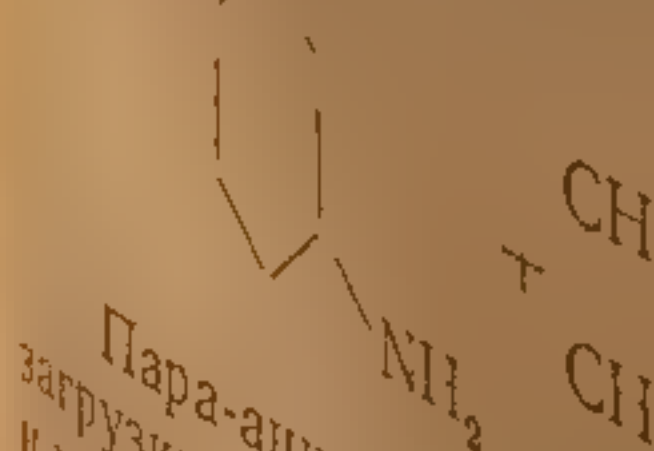
3. Получение основания плазмоцида и его соли. Основание плазмоцида получается «конденсацией» (правильнее, алкилированием) хлоргидрата 6-метоксн-8-аминохинолина (I) с диэтиламинопропилхлоридом (II).

Для получения готового плазмоцида (V) на полученный дихлоргидрат 6-метоксн-8-диэтиламинопропиламинохинолина (III) действуют аммонийной солью метиленбиссалициловой кислоты (IV). (Получение метиленбиссалициловой кислоты, см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4.)



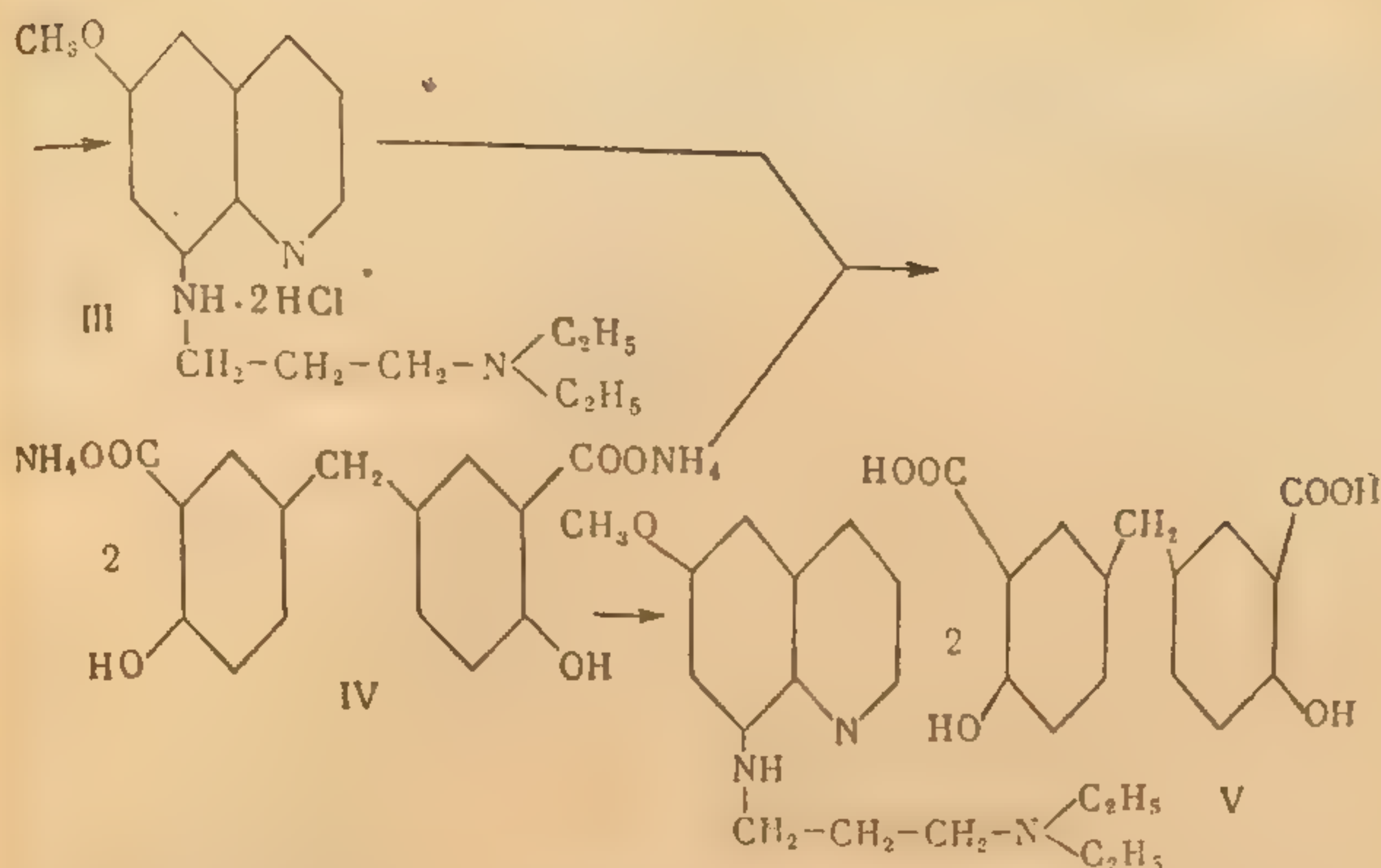
§ 4. Производство плазмоцида из следующих стадий:

1. Производство ядра плазмоцида
  - 1) получение орто-нитроанилина;
  - 2) получение 6-метоксн-8-аминохинолина;
  - 3) получение хлоргидрата 6-метоксн-8-аминохинолина.
2. Производство цепочки плазмоцида
  - 1) получение диформиата глицерина;
  - 2) получение аллилформиата;
  - 3) получение хлористого аллеля;
  - 4) получение триметиленхлорбромид;
  - 5) получение диэтиламинопропилхлорида.
3. Производство плазмоцида
  - 1) получение двусольного основания плазмоцида;
  - 2) получение метиленбиссалицилового хлорид;
  - 3) получение плазмоцида.



Пара-анизидин поступает в аппарат с водой (температура 56—57°) нагреванием полученной водной суспензии.





§ 4. Производство плазмоцида. Производство плазмоцида складывается из следующих стадий:

1. Производство ядра плазмоцида:

- 1) получение орто-нитро-пара-анизидина;
- 2) получение 6-метокси-8-нитрохинолина;
- 3) получение хлоргидрата 6-метокси-8-аминохинолина.

2. Производство цепочки плазмоцида:

- 1) получение диформиата глицерина;
- 2) получение аллилформиата;
- 3) получение хлористого аллила;
- 4) получение триметиленхлорбромиды;
- 5) получение диэтиламинопропилхлорида (в толуольном растворе).

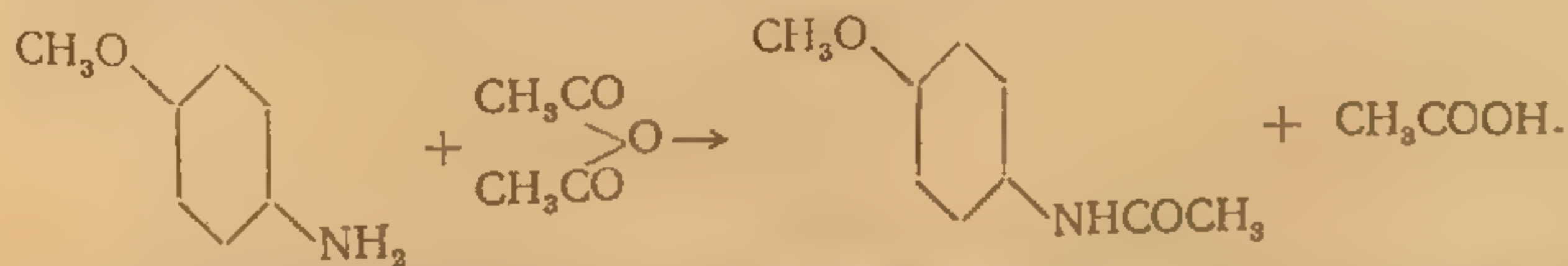
3. Производство плазмоцида:

- 1) получение двусолянокислой соли 6-метокси-8-диэтиламинопропил-аминохинолина;
- 2) получение аммонийной соли метиленбиссалициловой кислоты;
- 3) получение метиленбиссалициловой соли 6-метокси-8-диэтиламинопропиламинохинолина.

1. Производство ядра плазмоцида (рис. 77)

1) Получение орто-нитро-пара-анизидина. Эта стадия производства включает процессы ацетилирования, нитрования и омыления.

Ацетилирование пара-анизидина производят уксусным ангидридом в водной среде при температуре 15—20°. Реакция выражается уравнением:



Пара-анизидин поступает на производство в кусках, поэтому после загрузки в аппарат с водой его сначала расплавляют (температура плавления 56—57°) нагреванием до 60°, затем охлаждают при размешивании до 15°. К полученной водной суспензии мелких кристаллов пара-анизида мед-



ленно приливают уксусный ангидрид, причем получающийся пара-ацетани-  
зидин образует белую мелкокристаллическую массу.

Конец реакции определяют анализом на отсутствие не вошедшего в реак-  
цию пара-анизида (диазотированием). Нитрование пара-ацетанизида  
производят без выделения его из реакционной массы непосредственным  
добавлением в аппарат азотной кислоты при температуре 38—40° и из  
расчета получения концентрации азотной кислоты в реакционной массе  
около 10—12%.

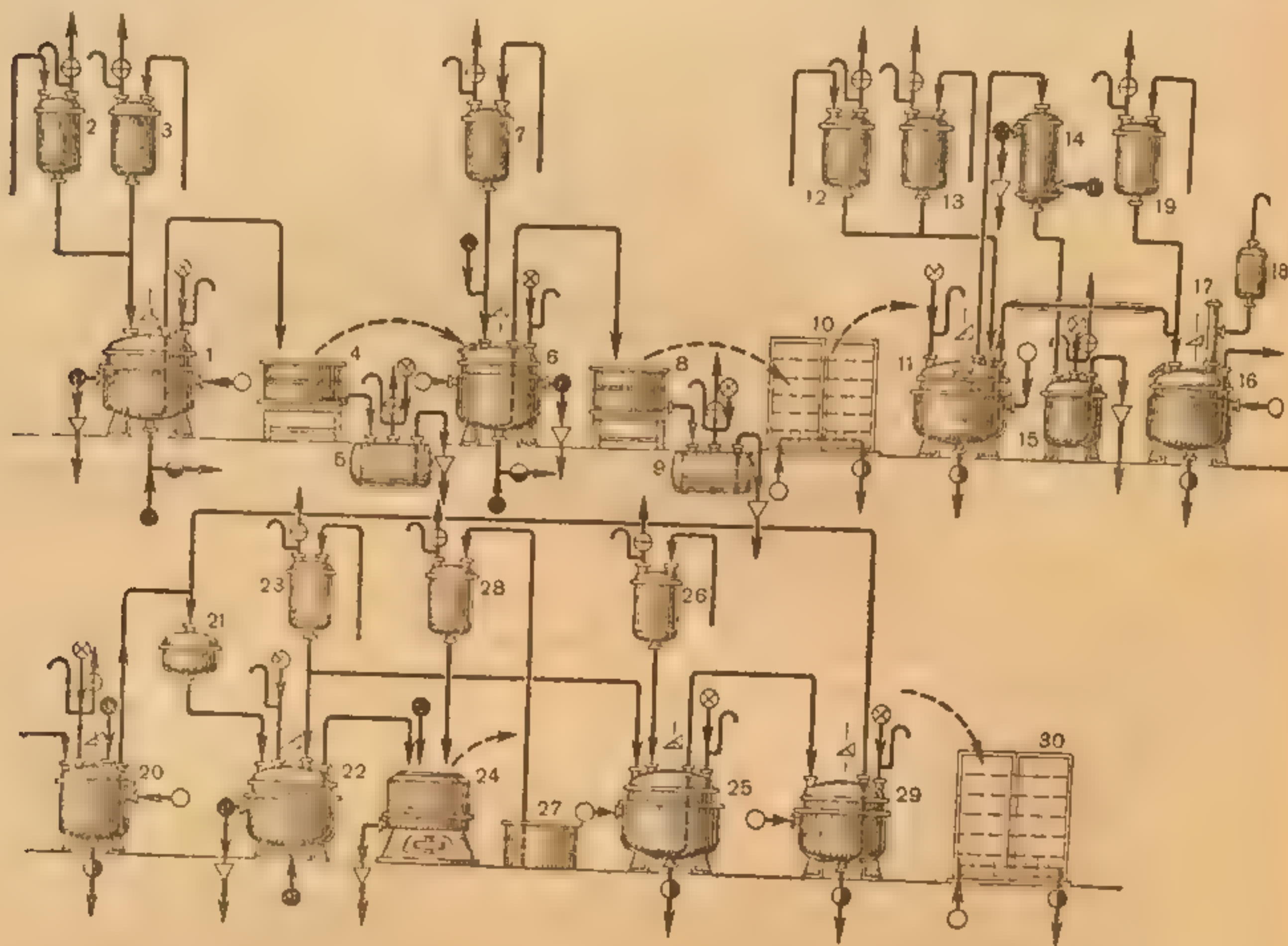
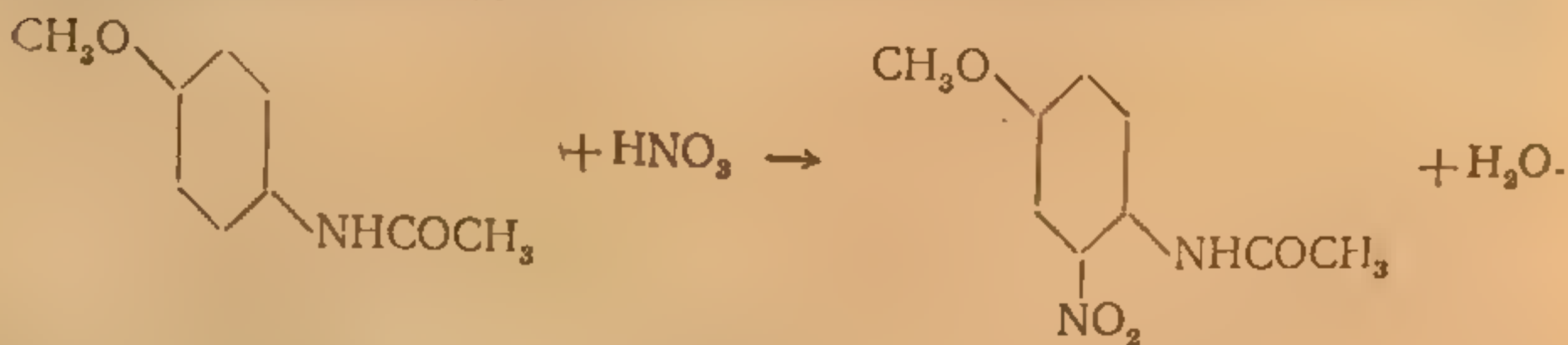


Рис. 77. Схема производства ядра плазмоцида.

1—ацетилятор и нитратор; 2—мерник для уксусного ангидрида; 3—мерник для азотной  
кислоты; 4—нутч-фильтр; 5—монтежу; 6—омылитель; 7—мерник для раствора щелочи; 8—нутч-  
фильтр; 9—монтежу; 10—сушилка; 11—аппарат для сушки глицерина и мышьяковой кислоты;  
12—мерник для мышьяковой кислоты; 13—мерник для глицерина; 14—холодильник; 15—ва-  
куум-приемник; 16—аппарат для конденсации; 17—шлем; 18—приемник-расширитель; 19—мерник  
для купоросного масла; 20—очиститель; 21—друк-фильтр; 22—кристаллизатор; 23—мерник  
для аммиачной воды; 24—центрифуга; 25—редуктор; 26—мерник для соляной кислоты; 27—ба-  
чок для растворения поваренной соли; 28—мерник для раствора поваренной соли; 29—пере-  
кристаллизатор; 30—сушилка.

Нитрогруппа становится в орто-положение к аминогруппе, поскольку  
пара-положение занято метоксилью. Нитрование сопровождается выделе-  
нием тепла, вследствие чего производят охлаждение через рубашку аппарата.  
Реакция идет по уравнению:



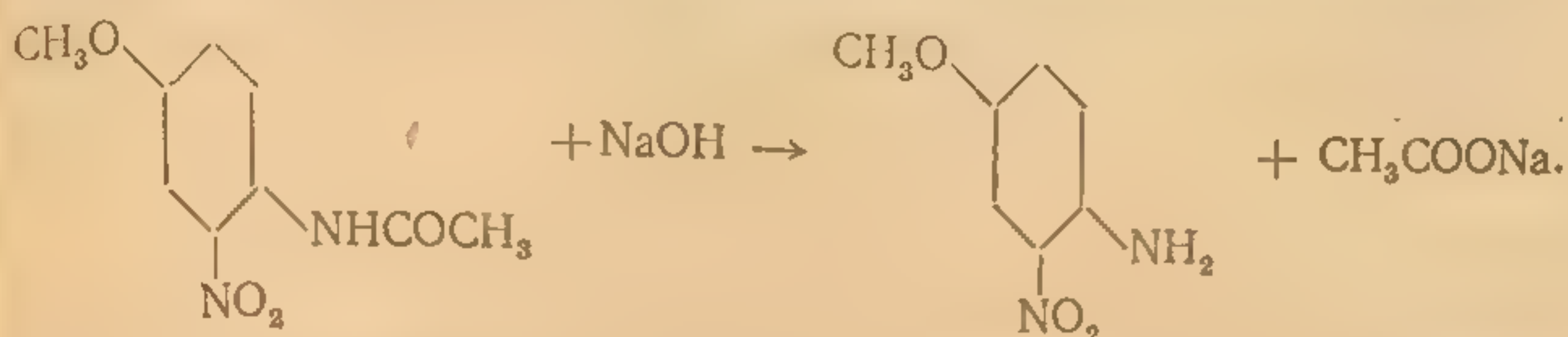
Реакция нитрования заканчивается довольно быстро, причем реакцион-  
ная масса приобретает желтую окраску.

Далее предлагается 2 ч  
из смеси красновато-к  
По окраске и омылен  
для фильтрования и от  
для 60—70.  
2) Получение б  
замыкания цикла при пол  
этого окислителя мыш  
Так как мышьяковая  
раствора (100% мышьяков  
ва- дущая на воздухе ма  
воду в вакууме при темпер  
Затем к подсушенной  
пидации и снова ведут о  
После этого обезвожен  
а застывает) передают п  
аппарат для конденсации,  
иногда добарляют туда ж  
реализацию кислоты може  
После загрузки кисл  
аммиачной и медленно (в  
2-ой массы до 155°.  
Химизм происходящего  
кислоты был уже рассмо  
ровки, § 4), так же как  
А тиесптические и дезинф  
суммарное уравнение пол  
 $\text{CH}_3\text{O}$   
 $\text{C}_6\text{H}_4$   
 $\text{NH}_2$   
 $\text{NO}_2$   
+  $\text{CH}_3\text{O}$   
 $\text{C}_6\text{H}_4$   
 $\text{NH}_2$   
 $\text{NO}_2$   
По достижении тем  
рабочей полная продолж  
Для более быстрого нитр



После охлаждения реакционной массы нитроацетанизидин отфильтровывают, отмывают водой от кислоты и во влажном состоянии направляют на омыление.

Омыление нитроацетанизида производят 3% раствором щелочи при температуре 60°. Реакция идет по уравнению:



Процесс продолжается 2 часа, причем цвет реакционной массы из желтого становится красновато-коричневым.

По окончании омыления реакционную массу охлаждают, нитроанизидин отфильтровывают и отмывают от щелочи, после чего сушат при температуре 60—70°.

2) Получение 6-метокси-8-нитрохинолина. Для замыкания цикла при получении хинолинового ядра применяют в качестве сильного окислителя мышьяковую кислоту.

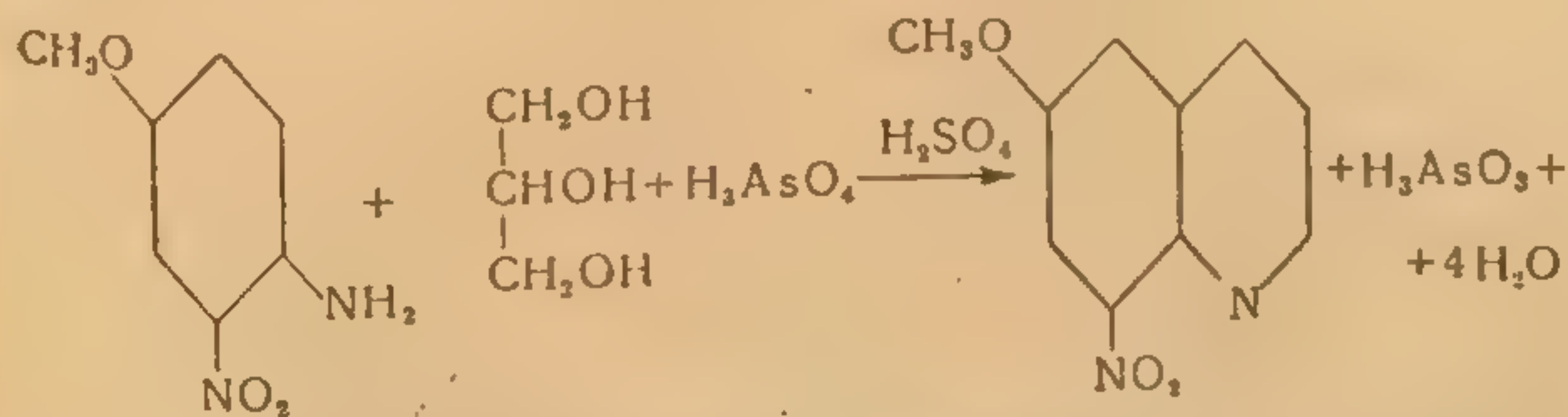
Так как мышьяковая кислота поступает на производство в виде 85% раствора (100% мышьяковая кислота представляет собой твердую, расплывающуюся на воздухе массу), ее предварительно обезвоживают, отгоняя воду в вакууме при температуре около 100°.

Затем к подсушенной мышьяковой кислоте добавляют обычный 95% глицерин и снова ведут отгонку воды в вакууме.

После этого обезвоженную массу в горячем состоянии (при охлаждении она застывает) передают по обогреваемому трубопроводу в освинцованный аппарат для конденсации, охлаждают ее до 20° и постепенно при работе мешалки добавляют туда же концентрированную серную кислоту. Быстрое приливание кислоты может повести к выбросу массы из аппарата.

После загрузки кислоты быстро прибавляют сухой орто-нитро-пара-анизидин и медленно (в течение 10 часов) поднимают температуру реакционной массы до 105°.

Химизм происходящего процесса конденсации с участием мышьяковой кислоты был уже рассмотрен (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4), так же как и реакция образования акролеина (см. часть II, Антисептические и дезинфекционные средства, § 7), поэтому приводим лишь суммарное уравнение получения 6-метокси-8-нитрохинолина:



По достижении температуры 105° постепенно повышают ее до 110°, причем полная продолжительность нагревания составляет около 24 часов. При более быстром нагревании происходит скачок температуры, сопрово-



ждаемый выбросом реакционной массы из аппарата. Таким образом, основным условием правильного проведения процесса является соблюдение температурного режима.

Конец реакции определяют качественно по прекращению образования желтого вытека от капли реакционной массы, разбавленной водой, на фильтровальной бумаге (наличие нитросоединения), а также аналитически на отсутствие диазотирующихся веществ (отсутствие свободной аминогруппы).

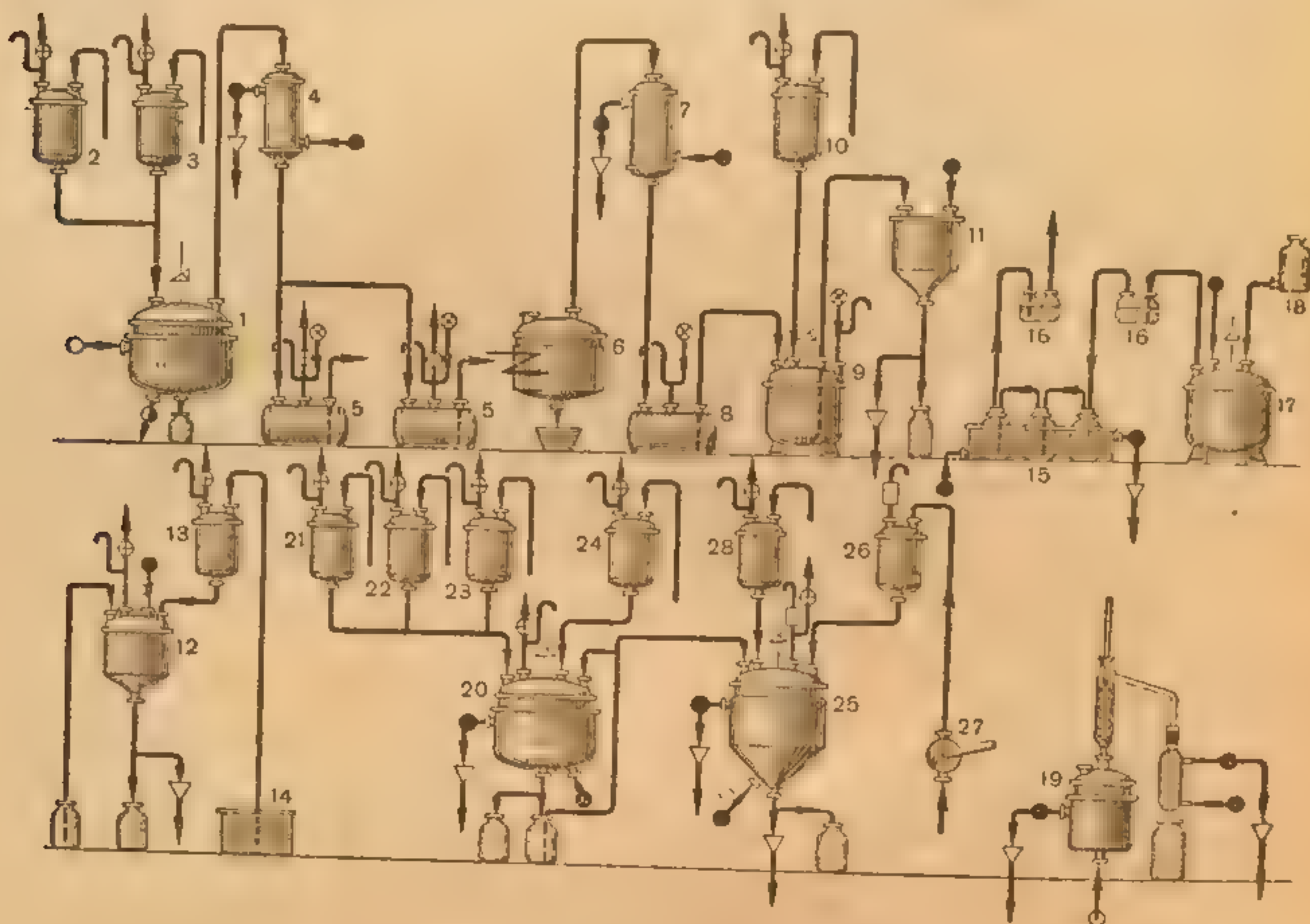


Рис. 78. Схема производства цепочки плазмоцида.

1—реактор; 2—мерник для глицерина; 3—мерник для муравьиной кислоты; 4—холодильник; 5—вакуум-приемник; 6—аппарат для пиролиза; 7—холодильник; 8—приемник; 9—аппарат для перестерификации; 10—мерник для соляной кислоты; 11—делительная воронка; 12—аппарат для щелочной обработки; 13—мерник для раствора щелочи; 14—бачок для разведения щелочи; 15—батарея бутылей для насыщения хлористого аллила бромистым водородом; 16—контрольные склянки; 17—генератор бромистого водорода; 18—бутылка с бромом; 19—перегонный аппарат для триметиленхлорбромида; 20—аппарат для алкилирования; 21—мерник для триметиленхлорбромида; 22—мерник для диэтиламина; 23—мерник для раствора щелочи; 24—мерник для соляной кислоты; 25—аппарат для получения толуольного экстракта; 26—мерник для толуола; 27—ручной насос; 28—мерник для раствора щелочи.

В результате реакции получается растворимая сернокислая соль метоксинитрохинолина, загрязненная смолистыми примесями. Для очистки и выделения основания реакционную массу разбавляют водой, добавляют активированный уголь и после нагревания при перемешивании в течение 2 часов перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, где фильтрат нейтрализуют аммиаком до фиолетового окрашивания бумажки конго ( $pH=5$ ) и охлаждают до  $30^{\circ}$ .

Выпавшее основание 6-метокси-8-нитрохинолина отфильтровывают и промывают водой. Оно представляет собой кристаллическое вещество с температурой плавления  $147^{\circ}$ .

3) Получение хлоргидрата 6-метокси-8-аминохинолина (ядра плазмоцида). Восстановление нитрогруппы в аминогруппу производят железом в присутствии большого избытка соля-



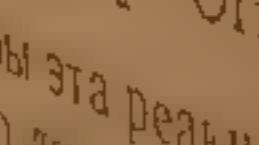
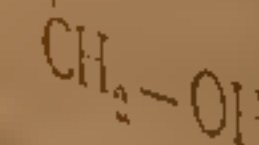
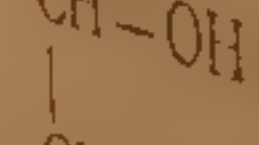
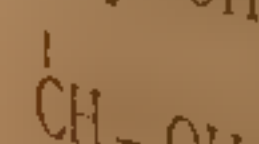
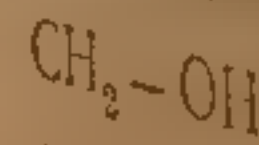
В экстракте был обнаружен...  
...и хорошо...  
...а также...  
...делается...  
...отсутствует...  
...вещества...  
...и большую...  
...так как из...  
...вещества...  
...амин...  
...реакционную...  
...при охлаждении...  
...инолина, который...  
...поваренной соли.

Опыт хлоргидрата...  
...активированного...  
...промывают...  
... $65-75^{\circ}$ .

2. Производство

1. Получение ди

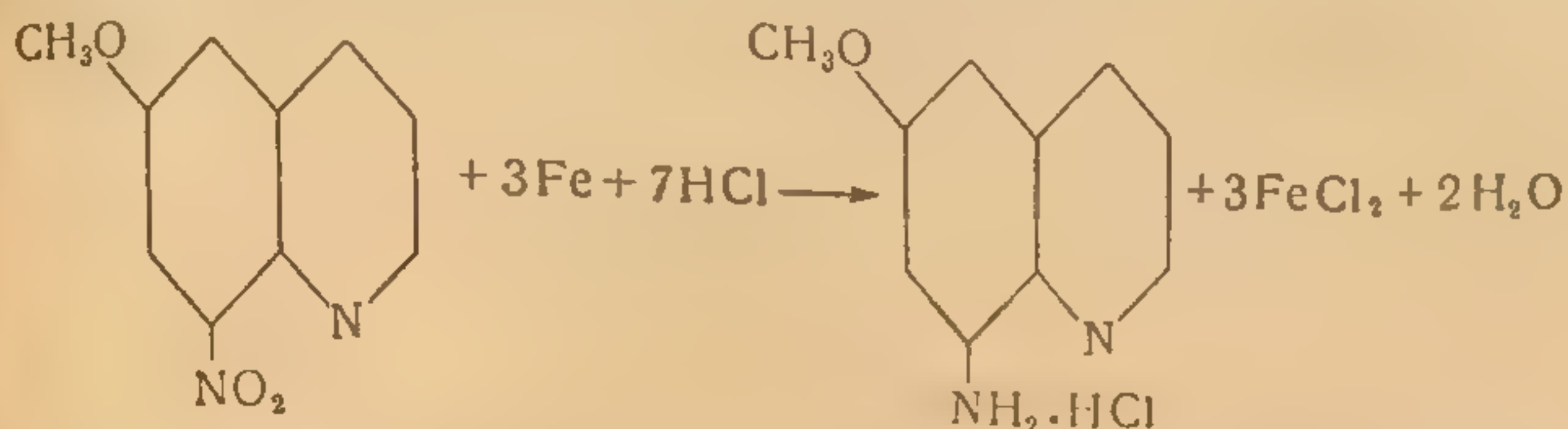
для глицерина муравьиной



Чтобы эта реакция про...  
...воду, что достигается отгон...  
...реакции. Разбавленная кислота...  
...даст 14 мерн. ... в присутств...  
...после этого ... в реакцию...  
...50-60 ... муравьиной кислоты...  
...количеством ... муравьиной кислоты...  
...непротереть ... муравьиной кислоты...  
...с новым количеством ... муравьиной кислоты...  
...Этерификацию ... муравьиной кислоты...  
...загружают глицерин и ... муравьиной кислоты...  
...производят нагревание ... муравьиной кислоты...  
...не (80-100 мм ... муравьиной кислоты...  
...По окончании этерификации...  
...массе должно быть не менее...  
...Реакционную массу охла...



ной кислоты, так что процесс фактически протекает по следующему уравнению реакции (см. часть I, Восстановление, § 2):



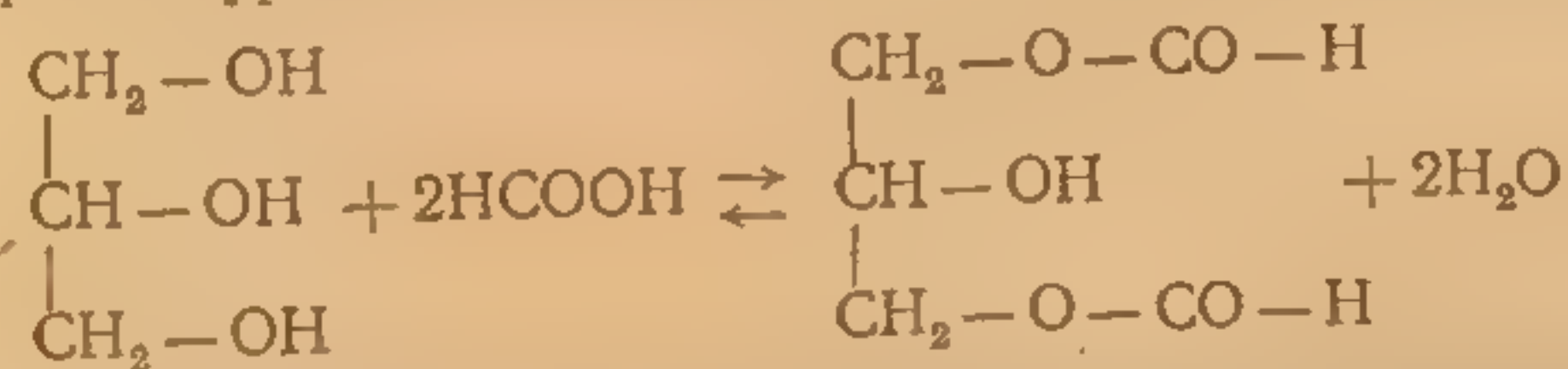
В эмалированный редуктор загружают соляную кислоту и при нагревании до 30° и хорошем перемешивании постепенно прибавляют поочередно нитропродукт и чугунные стружки. Под конец температуру поднимают до 65°, причем должен выделяться газообразный водород; в противном случае добавляют стружки.

По окончании восстановления реакцию массу несколько разбавляют водой и большую часть избыточной соляной кислоты нейтрализуют аммиаком, так как из сильно кислой среды выделяется меньше солянокислой соли 6-метокси-8-аминохинолина. Затем добавляют активированный уголь и реакцию массу перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, где при охлаждении закристаллизовывается хлоргидрат 6-метокси-8-аминохинолина, который отфильтровывают и промывают насыщенным раствором поваренной соли.

Очистку хлоргидрата производят перекристаллизацией из воды с применением активированного угля. Перекристаллизованный хлоргидрат отфуговывают, промывают насыщенным раствором поваренной соли и сушат при 65—75°.

## 2. Производство цепочки плазмоцида (рис. 78)

1) Получение диформиата глицерина. Этерификация глицерина муравьиной кислотой протекает по уравнению:



Чтобы эта реакция прошла до конца, необходимо удалять реакцию воду, что достигается отгонкой. Так как при этом отгоняется и взятая для реакции муравьиная кислота, то этерификацию ведут в два приема: сначала дают примерно 2/3 требуемого количества 80—85% муравьиной кислоты и после отгонки реакционной воды (отогнанная жидкость представляет собой 50—60% муравьиную кислоту) проводят вторую этерификацию с остальным количеством муравьиной кислоты. Если после второй этерификации остается непроэтерифицированный глицерин, то проводят третью этерификацию с новым количеством муравьиной кислоты.

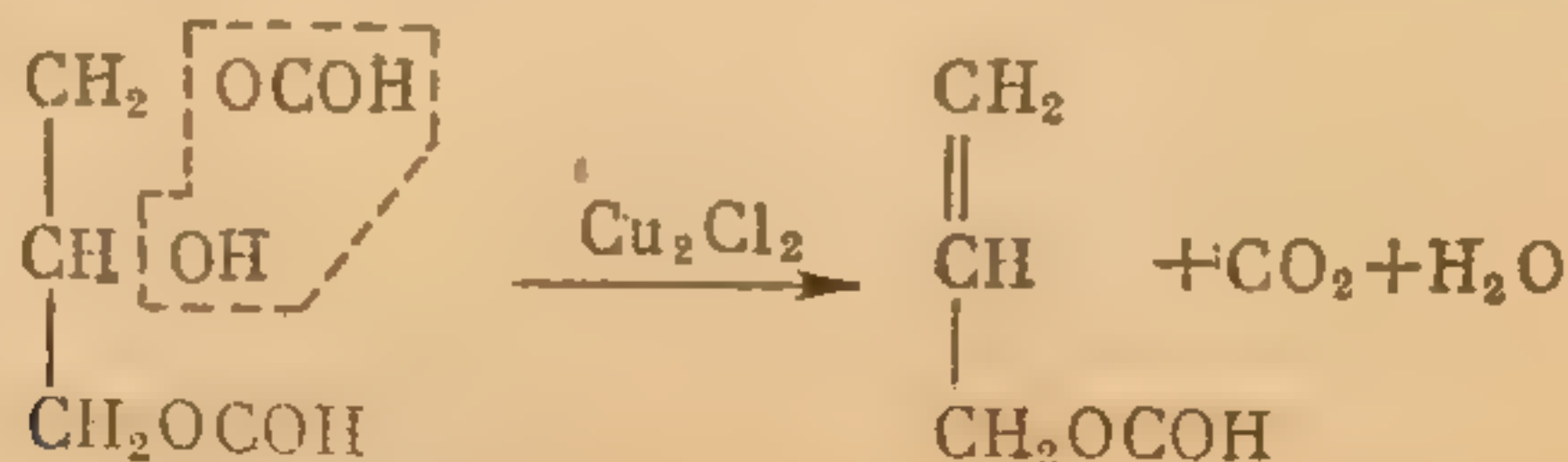
Этерификацию проводят в медном вакуум-перегонном аппарате, куда загружают глицерин и муравьиную кислоту, после чего в течение суток производят нагревание от 60° до 100° с одновременным отгоном воды в вакууме (80—100 мм остаточного давления).

По окончании этерификации содержание диформиата в реакционной массе должно быть не менее 93% и остаток муравьиной кислоты не более 4%. Реакционную массу охлаждают до 30° и сливают в бутылки.



Отгонанная слабая муравьиная кислота может быть использована для проведения следующих этерификаций, но тогда их приходится делать не менее трех.

2) **Получение аллилформиата.** Муравьинокислый эфир аллилового спирта получается в результате пирогенетического разложения диформиата глицерина в присутствии однохлористой меди  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  как катализатора: происходит отщепление молекулы угольной кислоты (декарбонизирование), которая распадается на углекислый газ и воду:



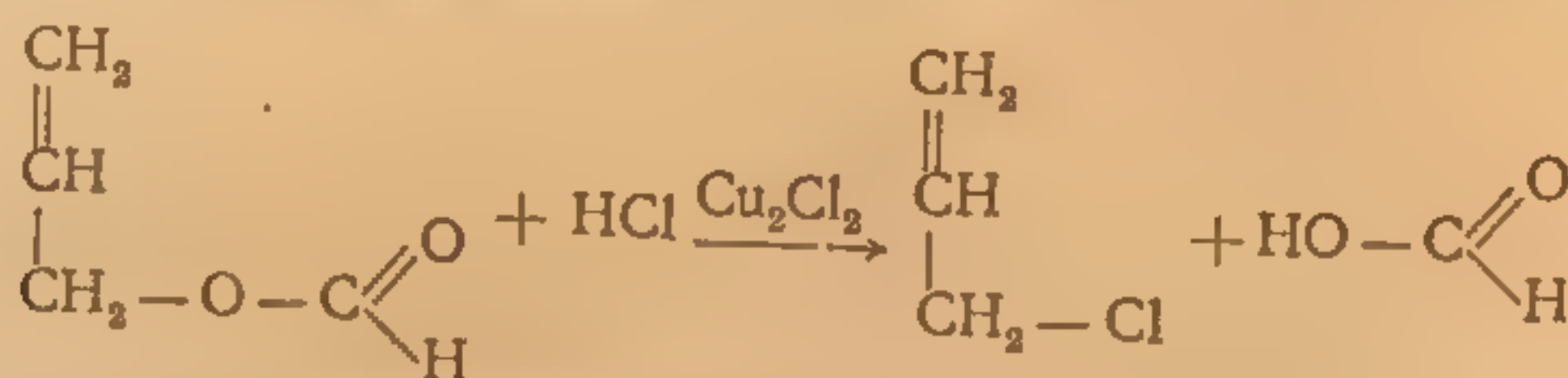
Процесс пиролиза ведут в медном аппарате с электронагревом. В него загружают диформиат глицерина и однохлористую медь. При нагревании реакционной массы до  $180-190^\circ$  начинается процесс отгонки аллилформиата, который идет быстро при  $200-230^\circ$  и заканчивается при  $240^\circ$ .

Интенсивность разложения диформиата глицерина, показателем чего служит вспенивание реакционной массы вследствие выделения воды и углекислого газа, регулируют скоростью повышения температуры.

Общая продолжительность процесса пиролиза 12—14 часов.

Кубовый остаток после пиролиза, состоящий из загрязненного, не вступившего в реакцию глицерина, выбрасывают.

3) **Получение хлористого аллила.** Хлористый аллил получают в результате взаимодействия аллилформиата с концентрированной соляной кислотой в присутствии однохлористой меди как катализатора. При этом происходит процесс переэтерификации (см. часть I, Ацилирование, § 11), т. е. обмен анионами:



Реакция протекает при размешивании аллилформиата с двойным по весу количеством концентрированной соляной кислоты (37%  $\text{HCl}$ , удельный вес 1,19) при температуре  $15-20^\circ$  в присутствии однохлористой меди в течение нескольких часов.

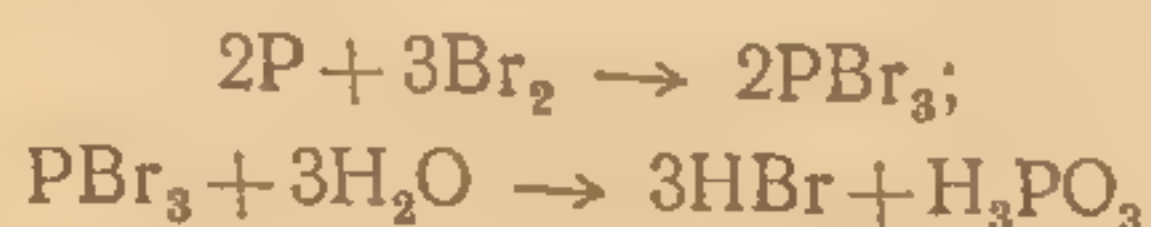
После отстаивания и разделения слоев хлористый аллил (верхний слой) тщательно отмывают от кислот водой, затем 5% щелочью и снова водой. Хорошо промытый хлористый аллил сушат хлористым кальцием и перегоняют из серебряного аппарата, соединенного со стеклянным холодильником и обогреваемого при помощи водяной бани. Собирается фракция, кипящая при  $44-50^\circ$ .

4) **Получение триметиленхлорбромида.** Триметиленхлорбромид получают в результате взаимодействия хлористого аллила с бромистым водородом.

Для получения бромистого водорода в футерованный кислотоупорными плитками аппарат с мешалкой загружают красный фосфор, замешенный



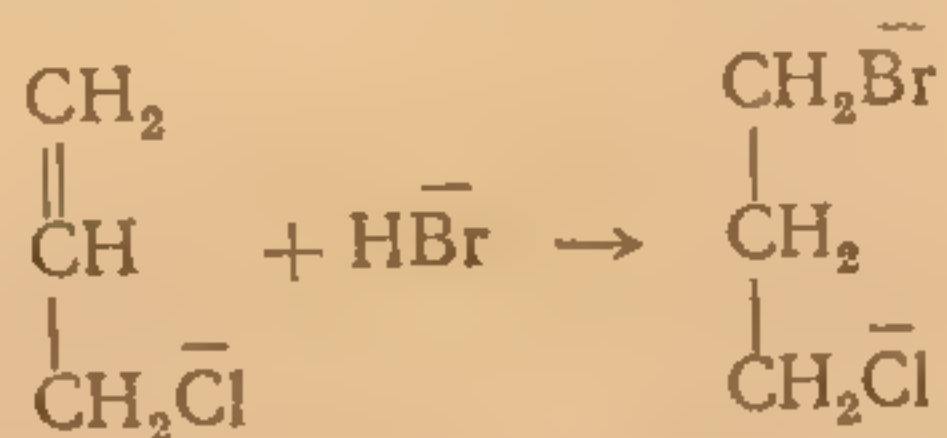
в кашицу с небольшим количеством воды. Затем в аппарат постепенно приливают жидкий бром, причем сначала образуется трехбромистый фосфор, который разлагается водой с образованием бромистого водорода:



Эта реакция идет сначала за счет воды, взятой при загрузке для замещения красного фосфора, а когда она вся вступит в реакцию и ток газа начнет уменьшаться, в аппарат постепенно добавляют воду до полного разложения бромистого фосфора. В зависимости от размеров аппарата продолжительность его работы (от одной загрузки) может составить 15—20 суток, после чего аппарат очищают и загружают новым количеством красного фосфора.

Для получения триметиленхлорбромида бромистый водород пропускают через батарею из последовательно соединенных бутылей с хлористым аллилом.

Происходит реакция присоединения бромистого водорода к молекуле хлористого аллила по месту двойной связи, причем, вопреки правилу Марковникова, бром становится к более богатому водородом углеродному атому с образованием триметиленхлорбромида с возможно отдаленно стоящими одноименно (отрицательно) заряженными галогенами (см. часть I, Галогенирование, § 3).



Реакцию эту ведут при возможно низкой температуре (не выше 20°), для чего поглотительную систему помещают в охлаждающую баню (зимой охлаждение производится водой, летом—льдом) и контролируют по удельному весу реакционной массы в головной бутылке. Когда удельный вес достигнет величины 1,59—1,6 (на что требуется от 2 до 5 суток), первую бутылку отключают от системы и в конце системы ставят новую бутылку со свежим хлористым аллилом.

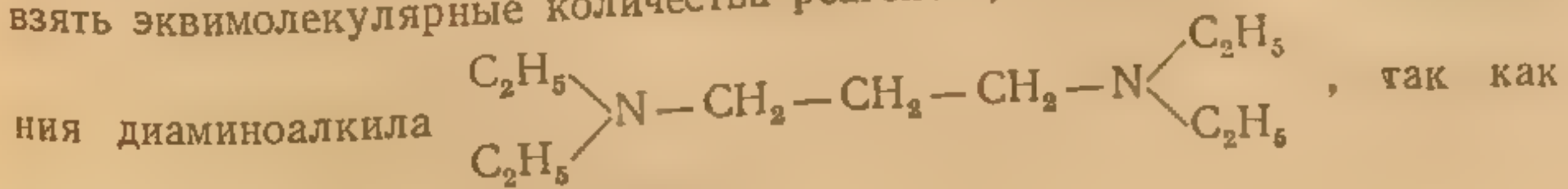
Полученный триметиленхлорбромид промывают водой, затем слабым раствором щелочи и снова водой.

5) Получение диэтиламинопропилхлорида (цепочки плазмоцида).

Диэтиламинопропилхлорид получают в результате «конденсации» триметиленхлорбромида с диэтиламином.

В действительности здесь происходит алкилирование вторичного амина галогеноалкилом (триметиленхлорбромидом), являющимся алкилирующим средством.

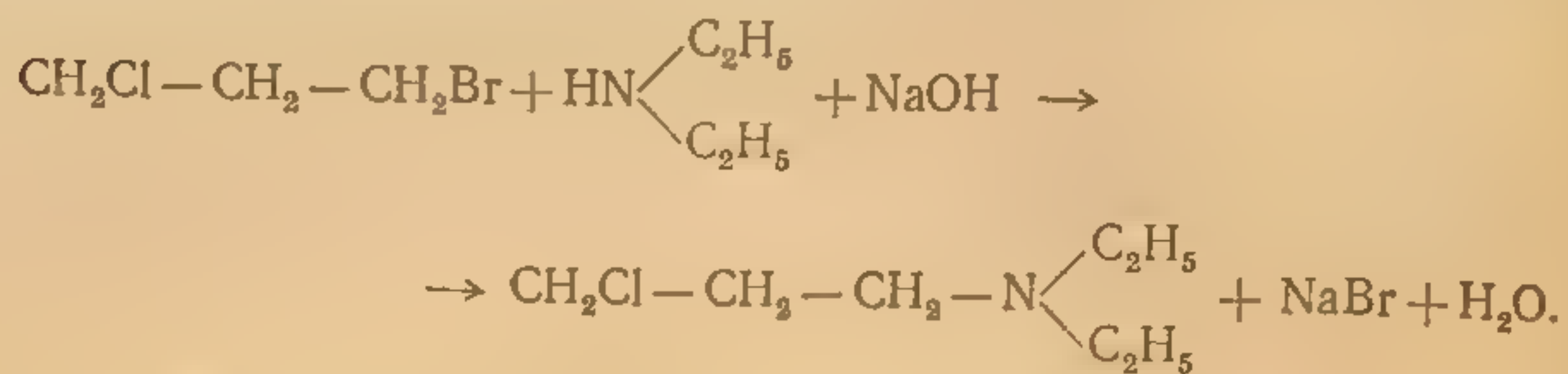
Поскольку здесь взяты различные галогены, отличающиеся по своей реакционной способности (см. часть I, Галогенирование, § 1), достаточно взять эквимолекулярные количества реагентов, чтобы избежать образова-



бром реагирует в первую очередь.



Для того чтобы освобождающийся при реакции бромистый водород не связывал диэтиламина (в виде бромистоводородной соли), конденсацию ведут в присутствии щелочи по уравнению:



Процесс проводят при температуре 35—40° путем постепенного приливания диэтиламина к смеси триметиленхлорбромид с 40% раствором щелочи.

Последующие операции имеют целью выделение диэтиламинопропилхлорида из полученной реакционной массы, т. е. отделение его от не вошедших в реакцию диэтиламина и триметиленхлорбромид.

Для этого нижний водный слой (раствор бромистого натрия) отделяют, а верхний слой анализируют для определения количества соляной кислоты, необходимой для связывания находящегося в нем диэтиламина, и отдельно — для связывания диэтиламинопропилхлорида, который обладает менее основными свойствами.

На основании данных анализа верхний слой обрабатывают сначала рассчитанным количеством соляной кислоты для образования солянокислой соли диэтиламина  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ , переходящей в водный слой, который имеет меньший удельный вес и собирается после отстаивания наверху.

Отделенный нижний маслянистый слой содержит лишь диэтиламинопропилхлорид и триметиленхлорбромид. Его обрабатывают рассчитанным количеством соляной кислоты для связывания диэтиламинопропилхлорида, который в виде солянокислой соли переходит в верхний водный слой.

После такой двукратной обработки соляной кислотой нижний слой состоит лишь из триметиленхлорбромид, как не дающего соединения с хлористым водородом.

Разделенные таким образом диэтиламин и триметиленхлорбромид снова используют в производстве.

Водный раствор солянокислой соли диэтиламинопропилхлорида подщелачивают и размешивают с толуолом.

После отстаивания получают два слоя: верхний толуольный раствор диэтиламинопропилхлорида (основания цепочки) и нижний водно-щелочной слой, который выпускается в трап.

Толуольный раствор цепочки, содержащий 40—45% диэтиламинопропилхлорида, является готовым полупродуктом и поступает на получение плазмоцида.

**3. Производство основания плазмоцида и его соли (рис. 79).**

1) Получение двусолянокислой соли 6-метокси-8-диэтиламинопропиламинохинолина. Двусолянокислую соль основания плазмоцида получают в результате «конденсации» хлоргидрата 6-метокси-8-аминохинолина (ядра) с диэтиламинопропил-

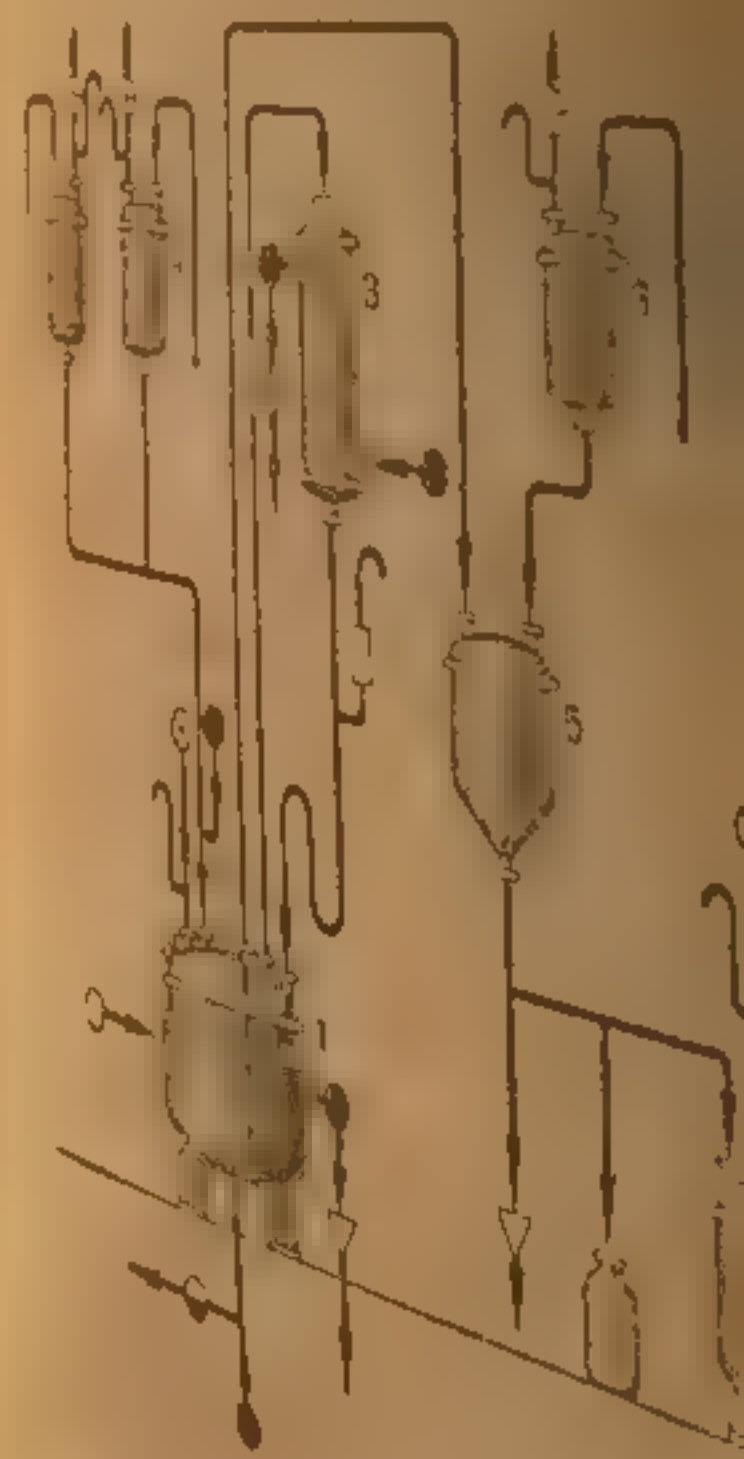
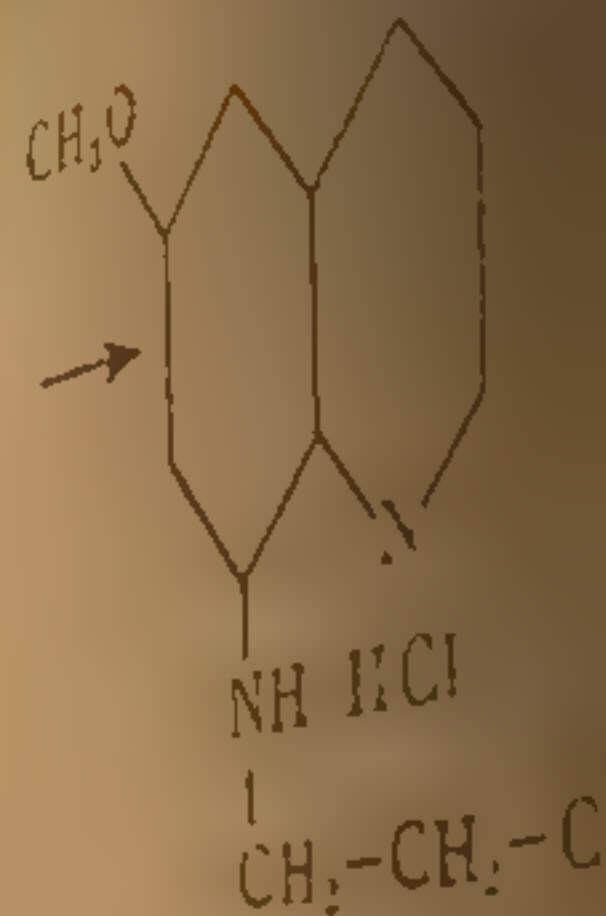


Рис. 79. Схема аппарата для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида. 1 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 2 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 3 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 4 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 5 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 6 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 7 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 8 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 9 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 10 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 11 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 12 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 13 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида; 14 — аппарат для получения двусолянокислой соли основания плазмоцида.

В действительности двусолянокислая соль основания плазмоцида является хлорзамещенной солью, а аппарат загружают толуольным раствором хлоридов.



хлоридом (цепочкой) в толуольном растворе, которая протекает по уравнению:

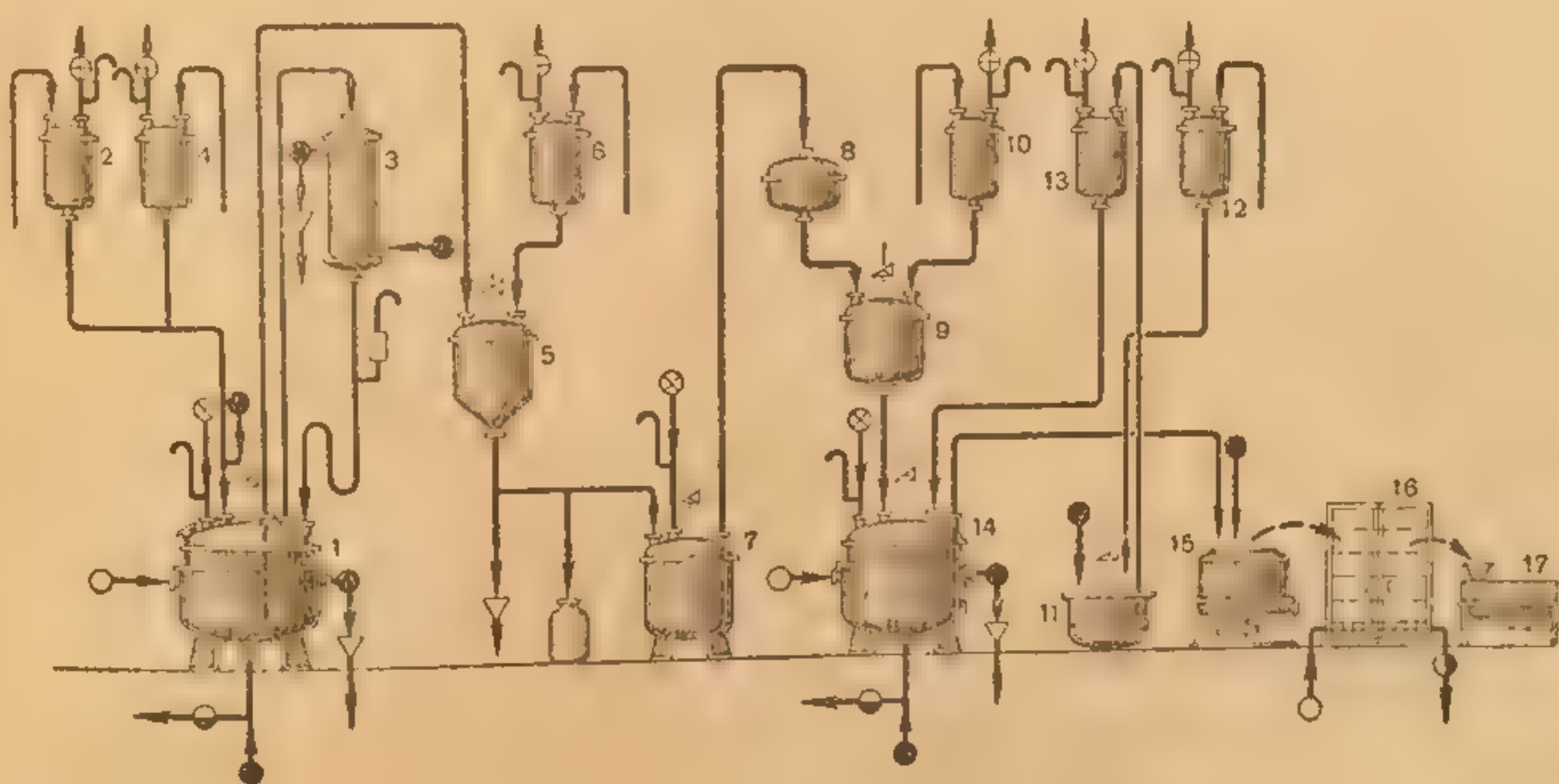
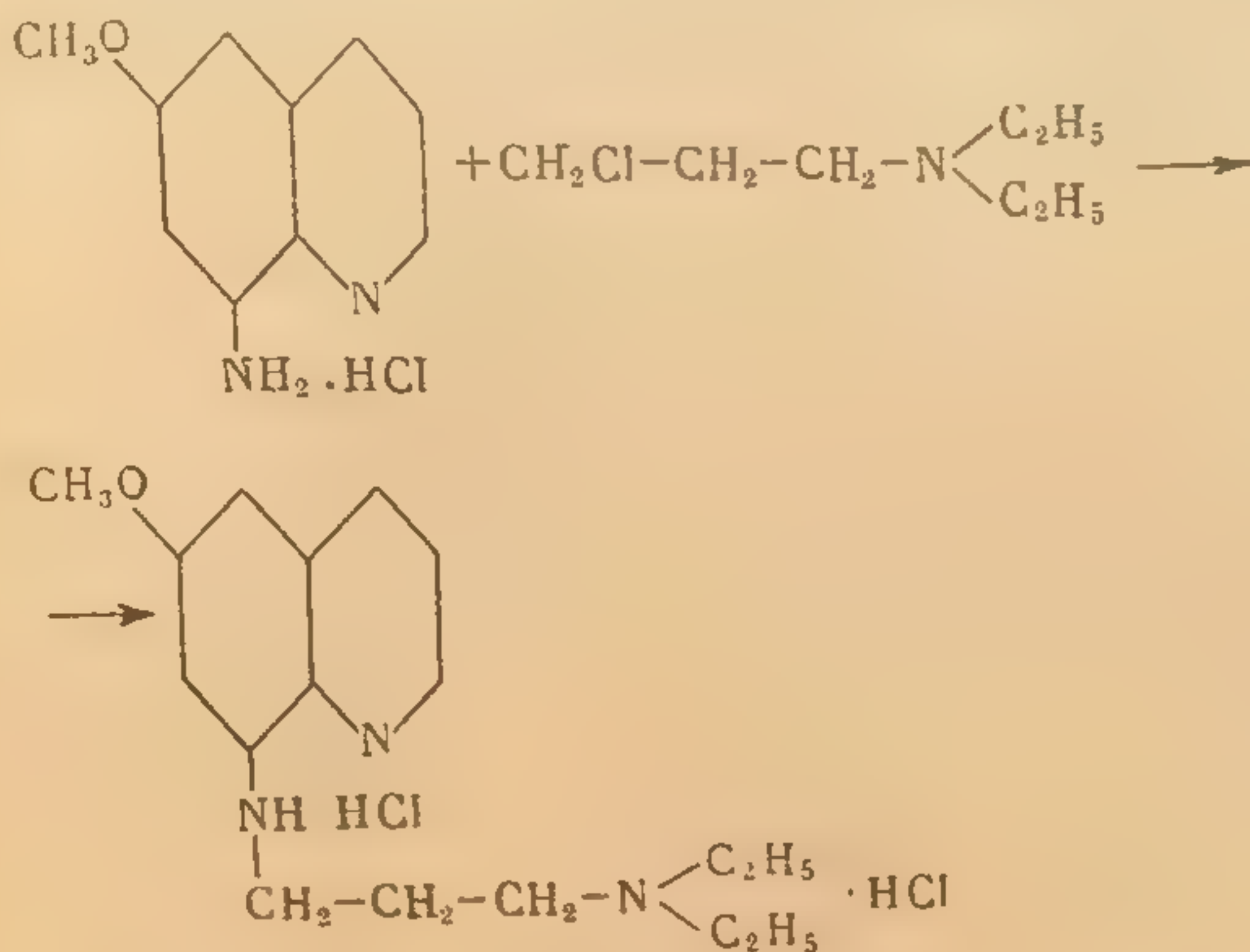


Рис. 79. Схема производства плазмоцида.

1—аппарат для получения солянокислой соли; 2—мерник для толуольного раствора цепочки; 3—обратный холодильник; 4—мерник для раствора щелочи; 5—делительная воронка; 6—мерник для соляной кислоты; 7—аппарат для обработки углем; 8—друк-фильтр; 9—аппарат для подкисления; 10—мерник для соляной кислоты; 11—бачок для получения аммонийной соли метилбензисалициловой кислоты; 12—мерник для аммиачной воды; 13—мерник для раствора аммонийной соли; 14—аппарат для получения соли плазмоцида; 15—центрифуга; 16—сушилка; 17—сеялка.

В действительности здесь происходит алкилирование аминогруппы ядра хлорзамещенной цепочки. Для проведения реакции в эмалированный аппарат загружают толуольный раствор цепочки и прибавляют рассчитанное количество сухого хлоридрата ядра.

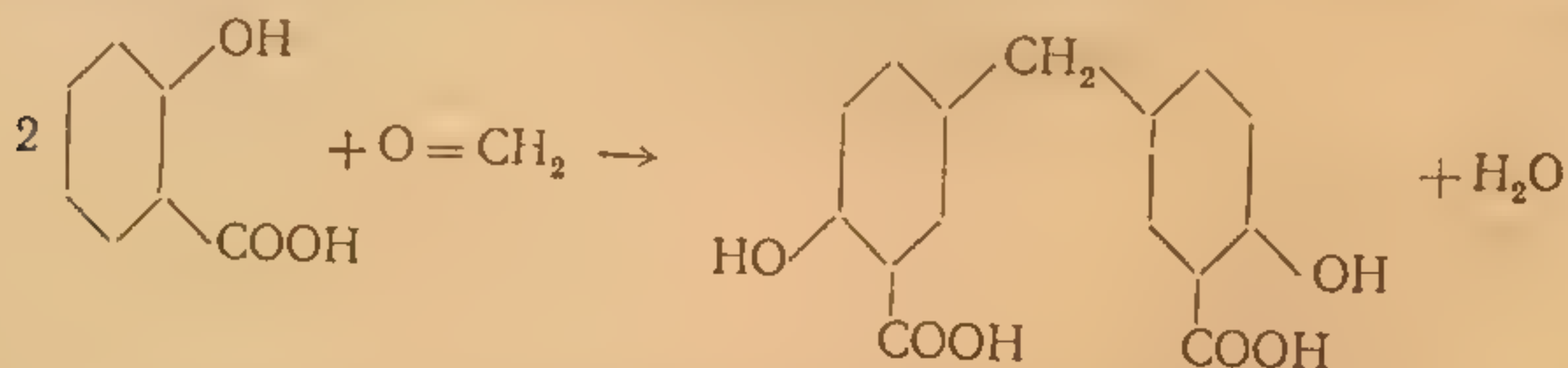


Полученный толуольный раствор нагревают с обратным холодильником при 110—112° в течение 12 часов, причем под конец масса в аппарате густеет. После этого реакционную массу охлаждают до 80° и разбавляют водой до полного растворения осадка. Затем раствор подщелачивают едким натром до щелочной реакции на фенолфталеин и после хорошего размешивания передают в делительную воронку для отстаивания. Все органические соединения в виде оснований (амины) переходят в толуольный слой, который отделяют и дают на анализ. Нижний водный слой выливают в трап.

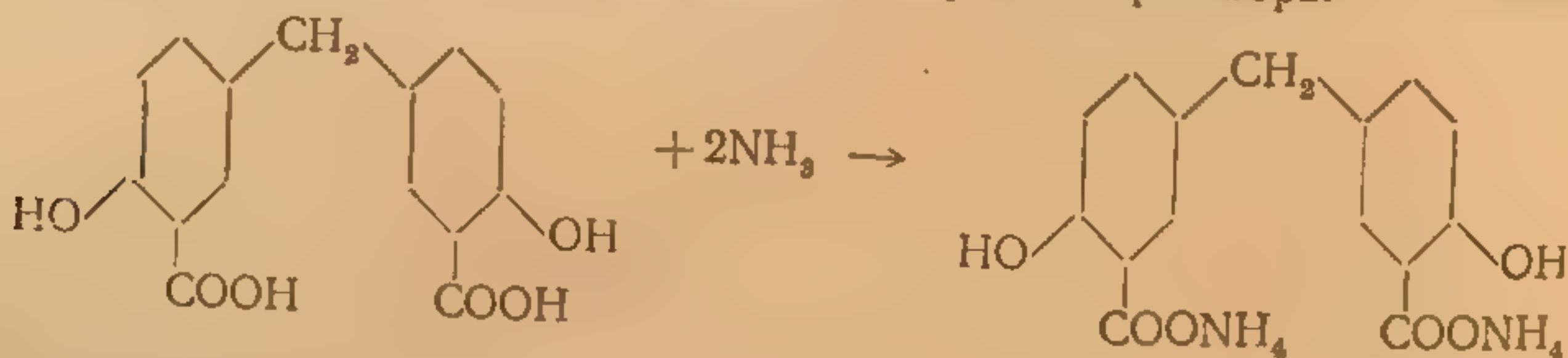
На основании данных анализа толуольный слой экстрагируют 3—5% раствором соляной кислоты для извлечения не вошедших в реакцию продуктов, обладающих более основными свойствами. После отстаивания и отделения толуольный слой, содержащий основание плазмоцида, экстрагируют требуемым по расчету количеством соляной кислоты.

Полученный водный раствор дихлоргидрата 6-метокси-8-диэтиламинопропиламино-хинолина отделяют от толуольного слоя, размешивают с активированным углем и фильтруют.

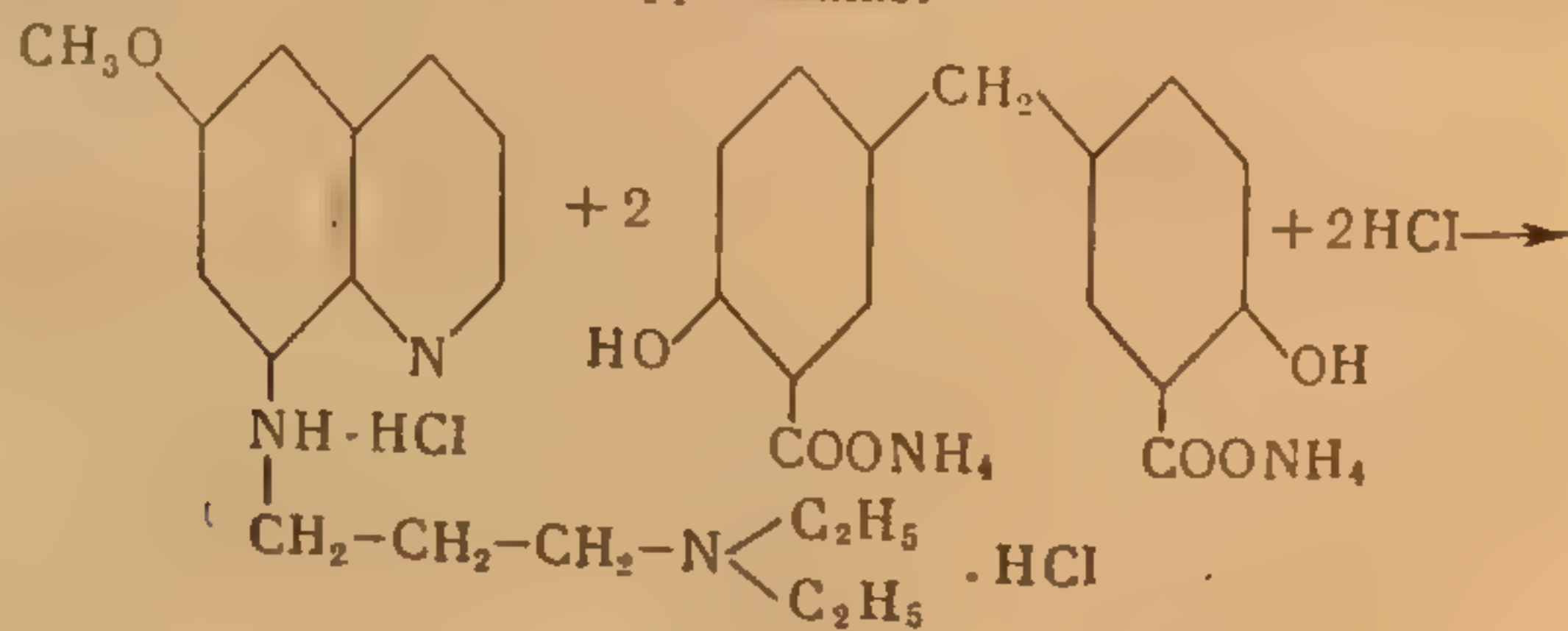
2) Получение аммонийной соли метиленбиссалициловой кислоты. Метиленбиссалициловую кислоту получают при взаимодействии салициловой кислоты с формальдегидом (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4) по уравнению:



Влажную метиленбиссалициловую кислоту размешивают с водой и к полученной взвеси постепенно прибавляют раствор аммиака до слабой реакции на фенолфталеин и получения прозрачного раствора:



3) Получение метиленбиссалициловой соли основания плазмоцида. Реакция образования метиленбиссалициловой соли протекает по уравнению:

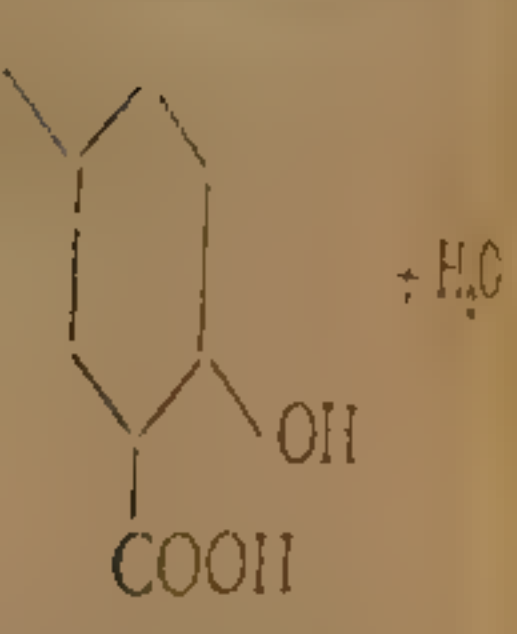


Существует два та...  
дихлоргидрата добавляют...  
той струей приливает...  
метилбиссалицилово...  
После проверки на пол...  
соли метилбиссалици...  
отмывают, отмывают...  
40°, затем размывают...  
В контроль качества...  
мышьяка и тяжелы...  
§ 5. Акрихин и его...  
6-метокси-6-хлор-9-диэтила...  
кристаллизуется с двумя мо...



Акрихин—желтый ме...  
легко растворим в воде...  
нерастворим в ацетоне...  
Температура плавлен...  
При подщелачивании...  
представляющее собой кр...  
ратура плавления 86—88°...  
По своим красящим св...  
телем и окрашивает шере...  
в желтый цвет...  
Акрихин—специфичес...  
хнину по способу сти ра...  
изонты) и тем самым пр...  
ния малярии...  
Плазмодии трех- и...  
исчезают из крови после...





мешивают с водой и  
р аммиака до слаб  
раствора:

CC1=CC=C(C(=O)O)C=C1CC2=CC=CC(=C2)C(=O)O

диловой со-  
зования метиленабса-

$$+ 2\text{HCl} \rightarrow$$



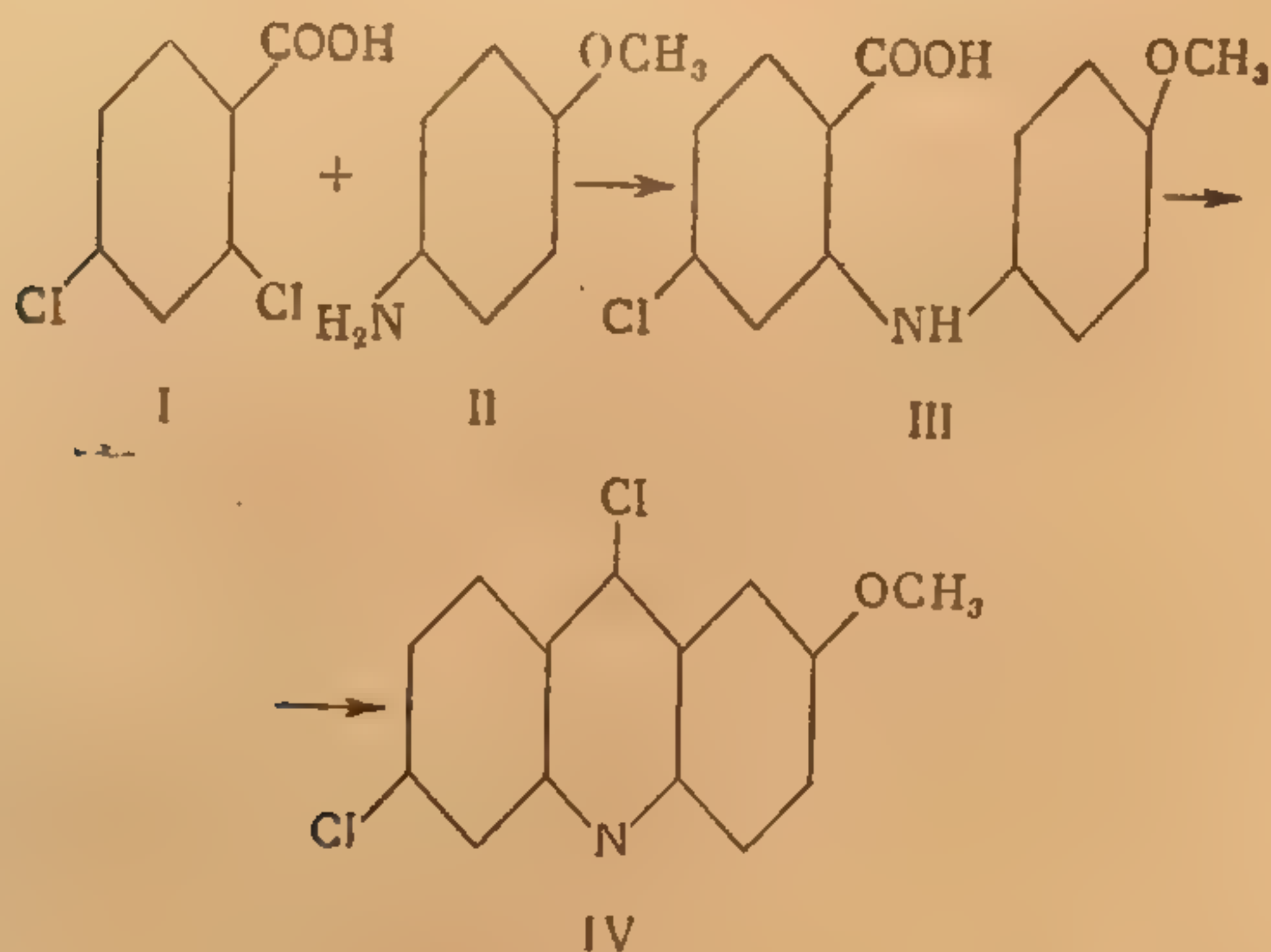
Так как акрихин не действует на гаметоциты тропической малярии и слабо действует на гаметоциты трех- и четырехдневной малярии, он применяется в комбинации с плазмочином.

Синтез акрихина был осуществлен в 1933 г. И. Л. Кнунянцем с сотрудниками, производственный метод был разработан О. Ю. Магидсоном и А. М. Григоровским с сотрудниками (1935).

Подобно синтезу плазмочида производство акрихина распадается на три основные части: 1) получение ядра акрихина; 2) получение цепочки акрихина; 3) «конденсация» ядра с цепочкой и получение соли акрихина.

Однако в отличие от схемы алкилирования при получении плазмочида здесь аминогруппа, соединяющая ядро акрихина с цепочкой, входит в состав цепочки, поэтому алкилирующим средством является ядро акрихина, т. е. 2-метокси-6,9-дихлоракридин, а амином — цепочка, т. е. диэтиламино-4-аминопентан.

1. Получение ядра акрихина. Ядро акрихина, т. е. 2-метокси-6,9-дихлоракридин, синтезируется методом, аналогичным синтезу риванола (см. Антисептические и дезинфекционные средства, § 8), путем конденсации соответствующих полупродуктов, а именно 2,4-дихлорбензойной кислоты (I) с пара-анизидином (II), и циклизации образовавшейся 4-метокси-4-хлордифениламин-орто-карбоновой, или метоксифенилхлорантраниловой кислоты (III) в 2-метокси-6,9-дихлоракридин (IV) по схеме:

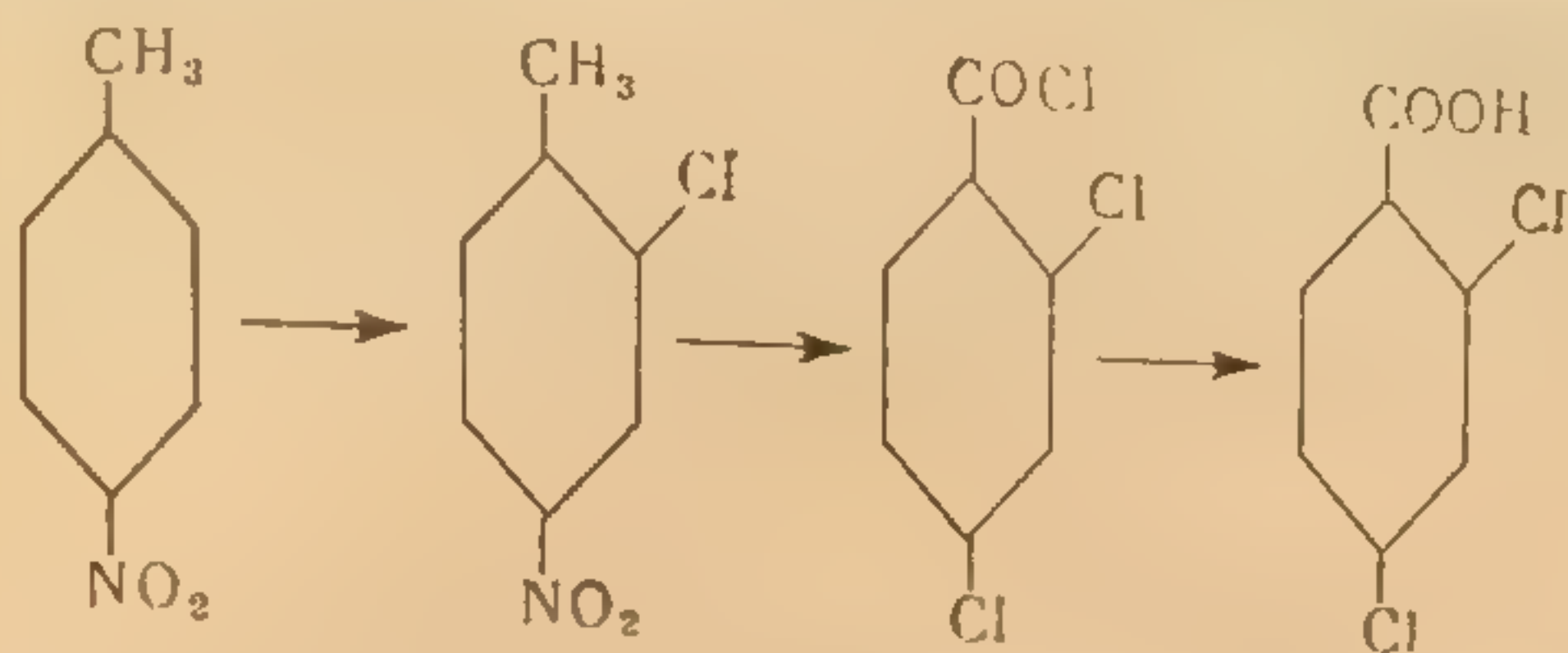


Таким образом, исходными полупродуктами для синтеза акрихина служат 2,4-дихлорбензойная кислота и пара-анизидин.

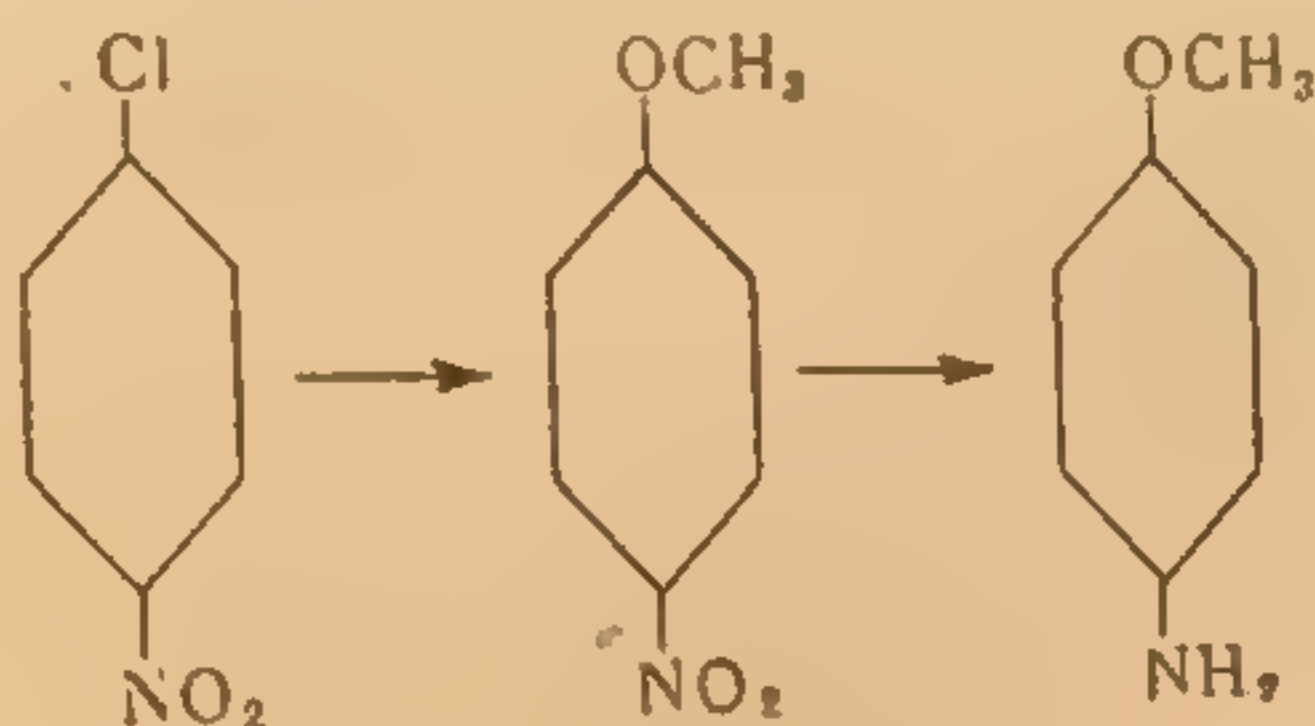
Дихлорбензойная кислота получается из пара-нитротолуола в результате предварительного хлорирования в присутствии железа как катализатора при температуре около 60°, последующего термического хлорирования при полном отсутствии железа при температуре порядка 200° и омыле-



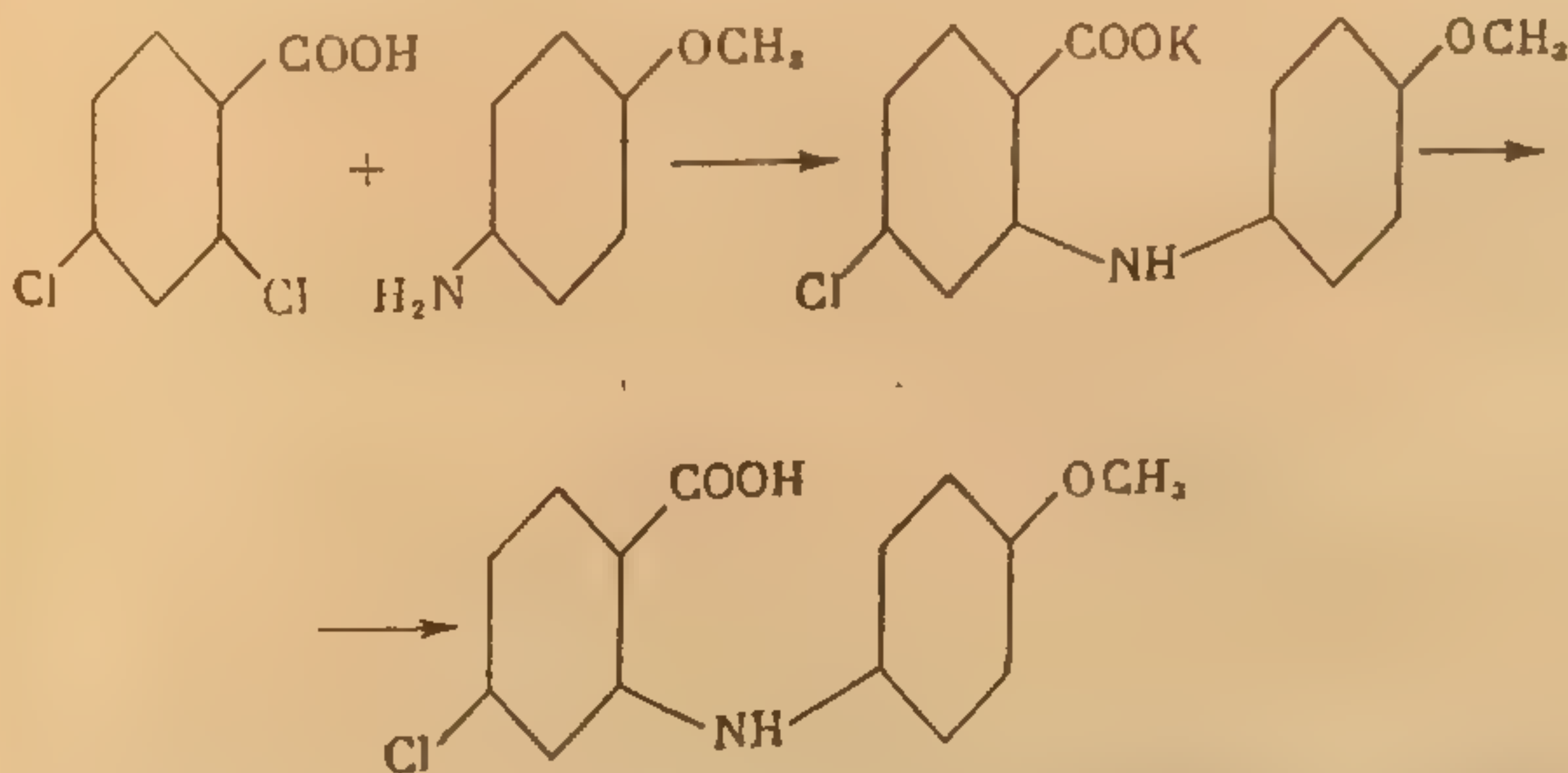
ния образовавшегося хлорангидрида (см. часть I, Галогенирование, § 8 и Окисление, § 3) по схеме:



Пара-анизидин получается (см. часть I, Алкилирование, § 14 и Восстановление, § 4) по уже приводившейся схеме:



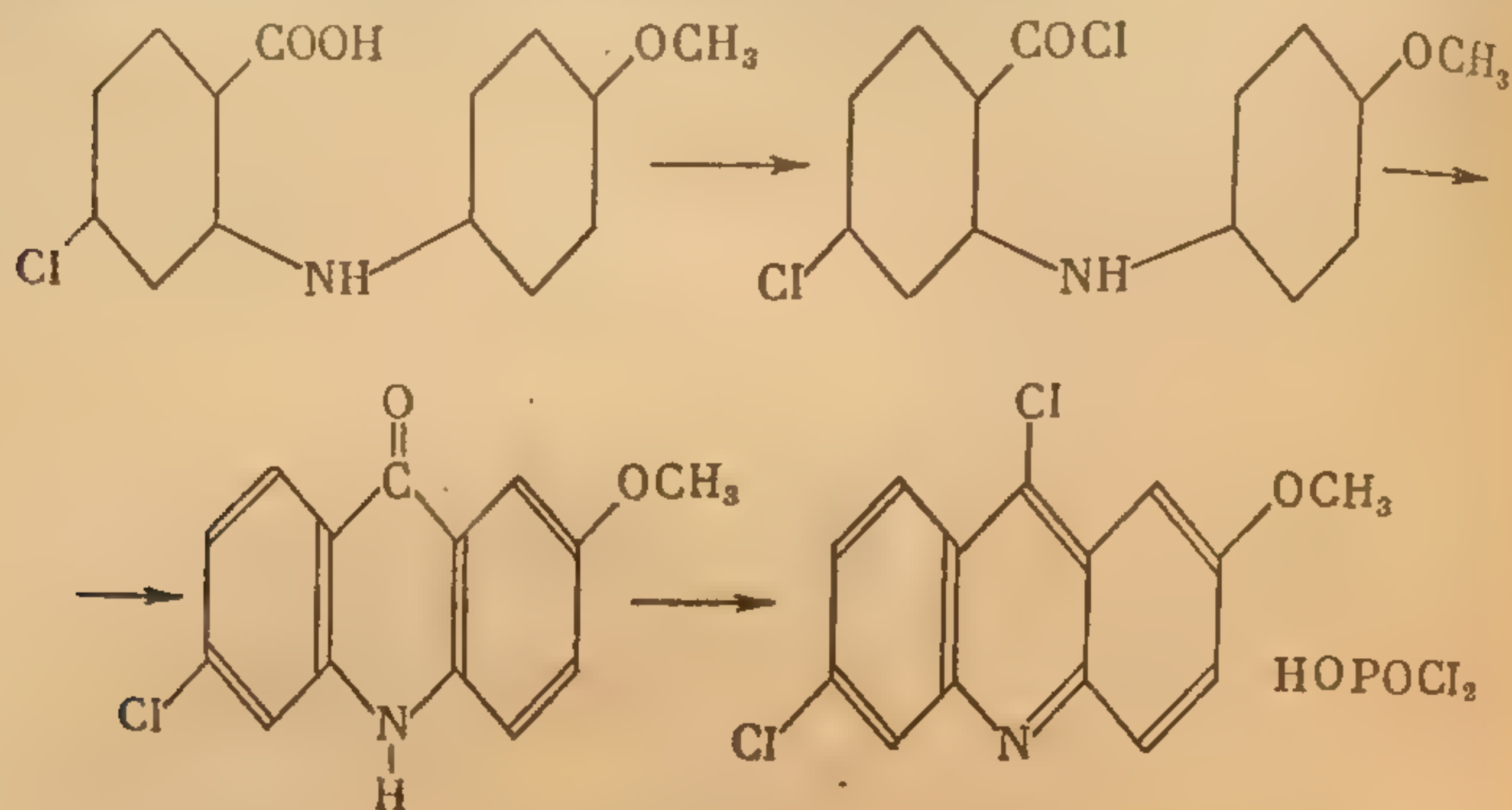
Метоксифенилхлорантрилиловая кислота (в виде соли) образуется из этих полупродуктов в результате конденсации в водной среде при действии соды или поташа в присутствии порошка металлической меди как катализатора, затем выделяется в свободном состоянии и сушится (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4):



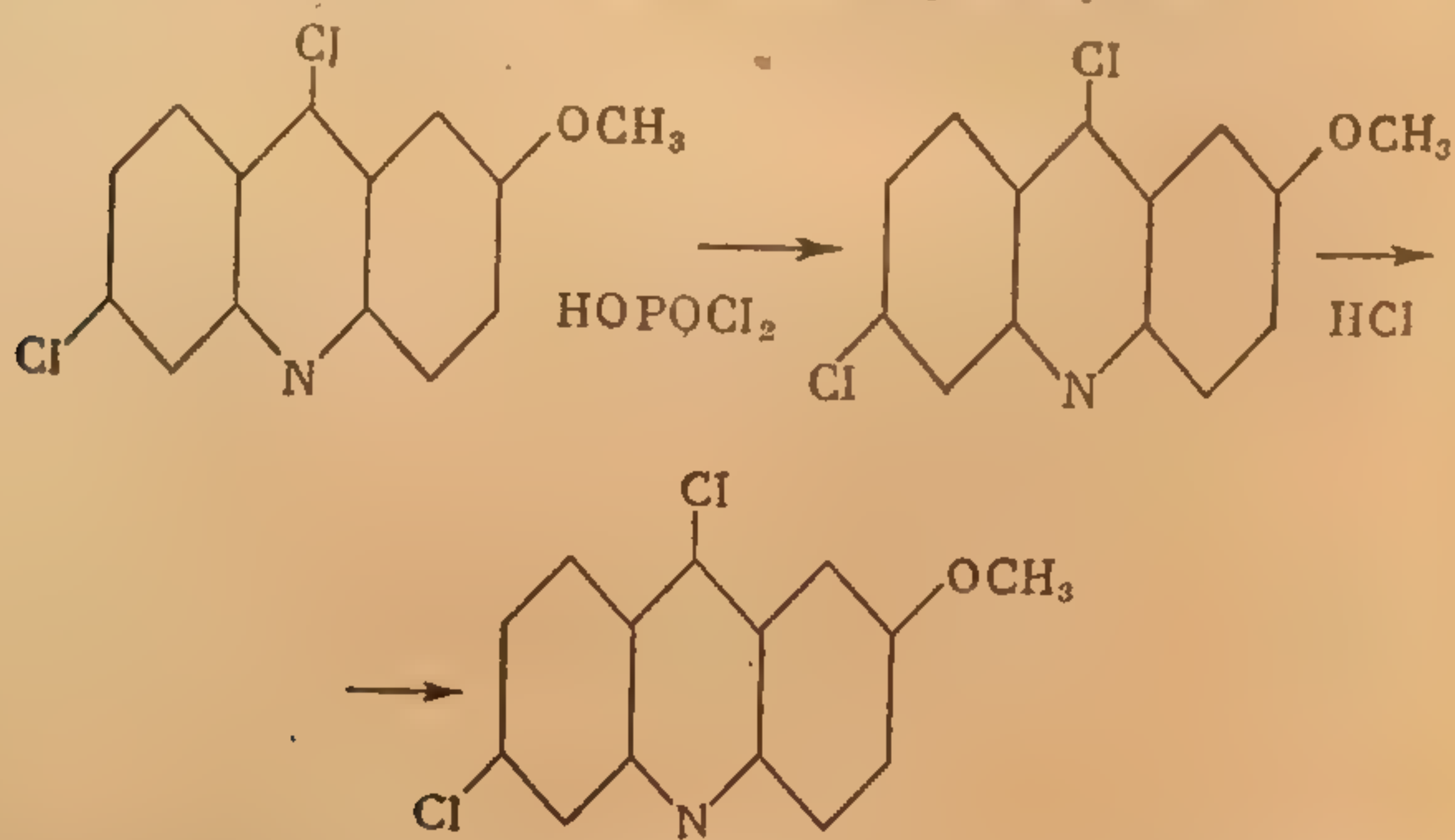
Дальнейшие процессы циклизации, сопровождаемые промежуточным образованием 2-метокси-6-хлор-9-акридоны, а в качестве конечного продукта дающие 2-метокси-6,9-дихлоракридин, проходят, при условии полного



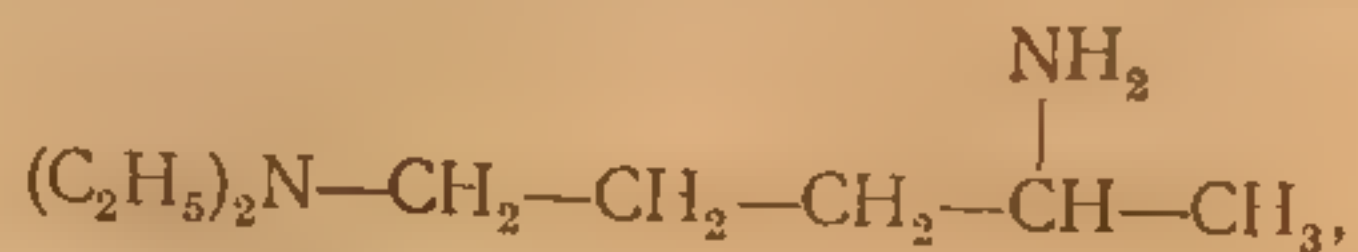
отсутствия воды, под действием избытка хлорокиси фосфора (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4) по схеме:



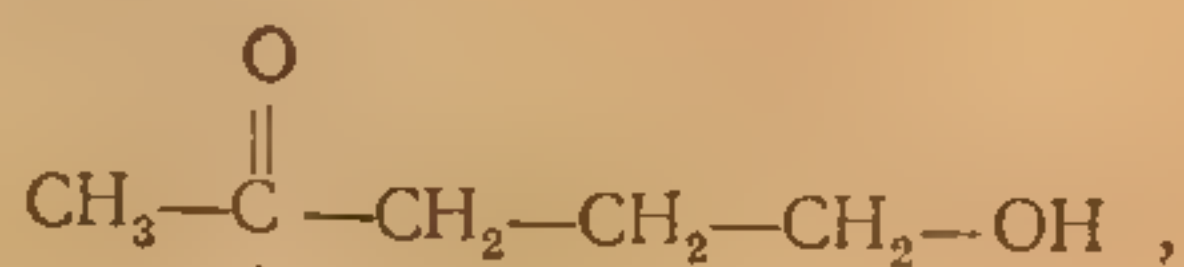
При разложении водой реакционной массы после циклизации выпадает хлоргидрат 2-метокси-6,9-дихлоракридина, который при обработке содой превращается в основание, являющееся ядром акрихина:



2. Получение цепочки акрихина. Исходным полупродуктом для получения цепочки акрихина, или диэтиламино-4-аминопентана



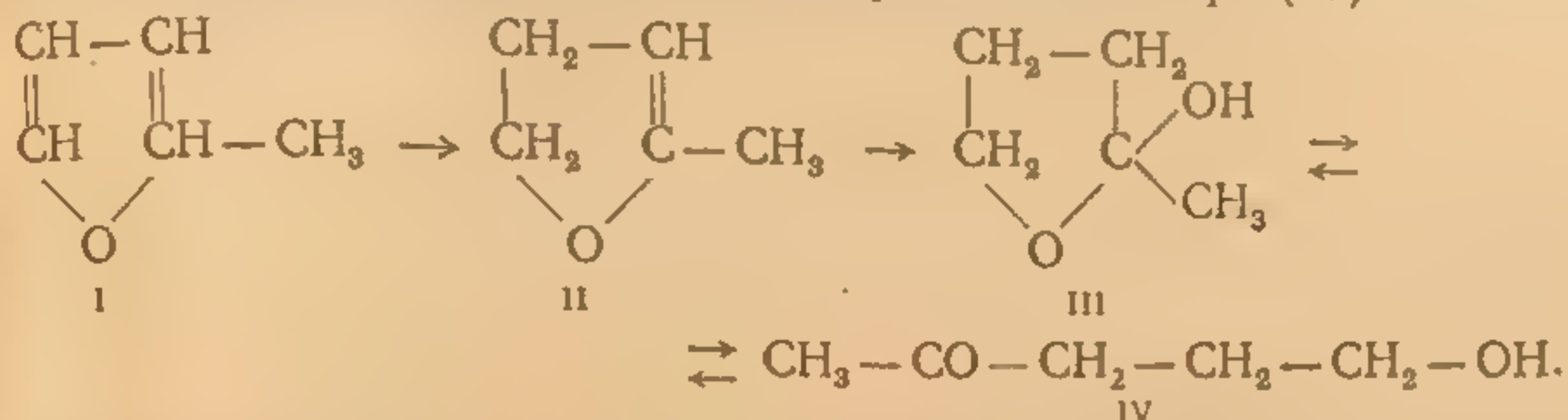
служит ацетопропиловый спирт



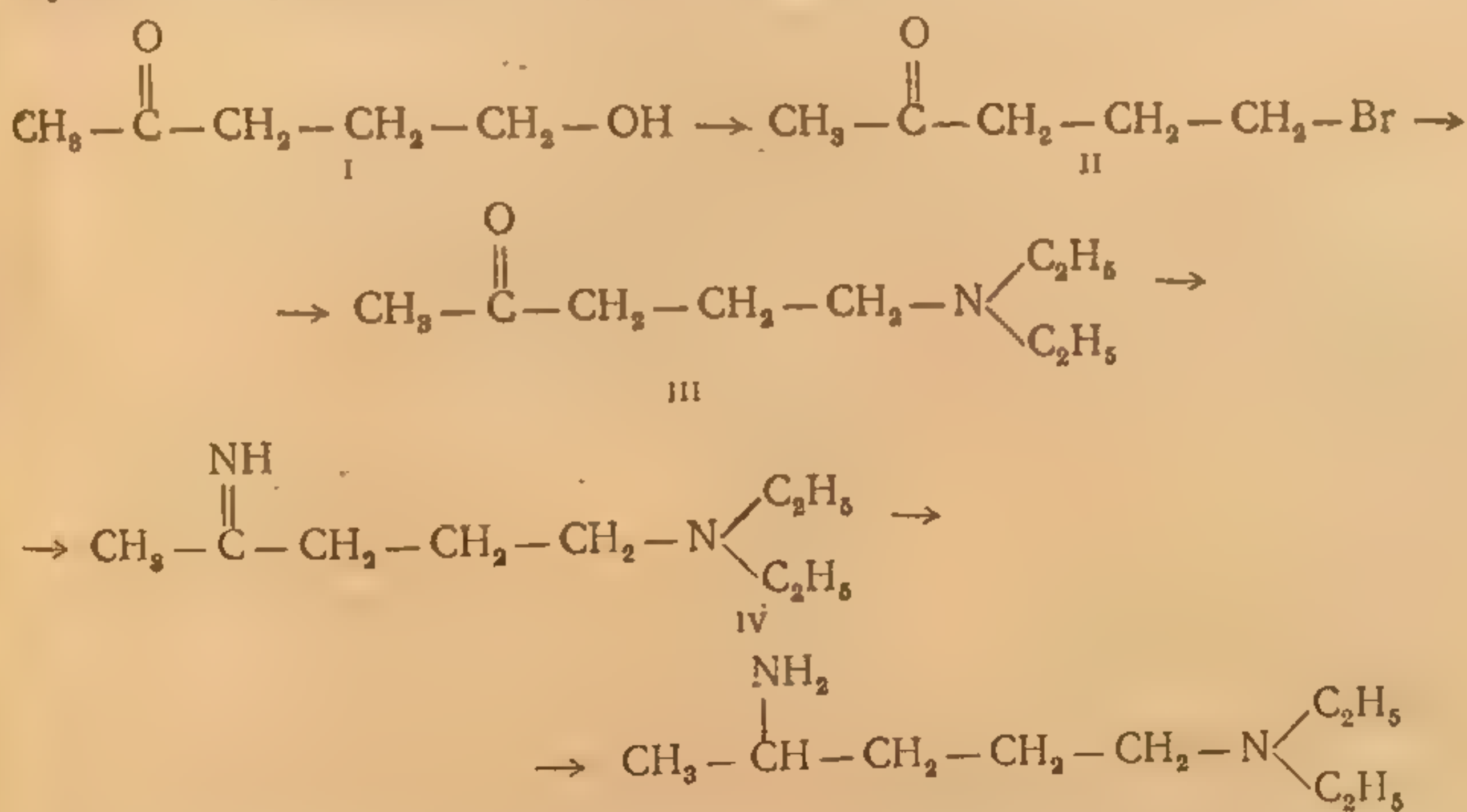


который получается по оригинальному методу Л. Н. Павлова, удостоенного Сталинской премии. Сырьем для производства ацетопропилового спирта по этому способу служит продукт сухой перегонки дерева 2- или  $\alpha$ -метилфуран, называемый сильваном.

Промытый и перегнанный сильван (I) гидрируется в автоклаве газобразным водородом в водной среде в присутствии катализатора в дигидросильван (II). Одновременно происходит присоединение молекулы воды по месту двойной связи с образованием промежуточного продукта (III), который таутомерно превращается в ацетопропиловый спирт (IV).



Таким образом, весь процесс производства ацетопропилового спирта (если не считать подготовительных промывок и перегонки) совершается в одну производственную стадию. Из ацетопропилового спирта цепочка акрихина получается по следующей схеме:



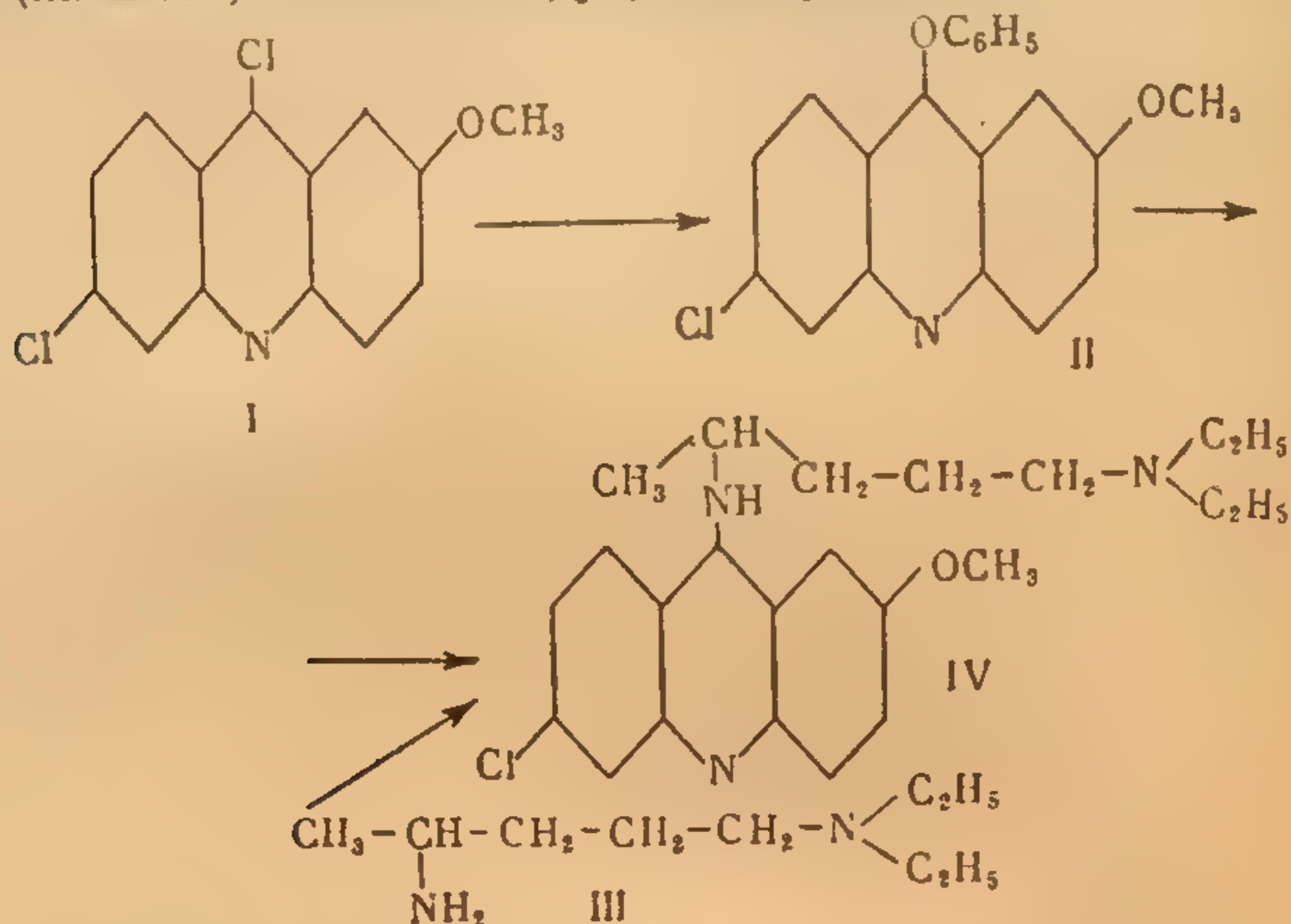
По этой схеме ацетопропиловый спирт (I) действием бромистого водорода этерифицируют в ацетопропилбромид (II), которым далее алкилируют диэтиламин в диэтиламино-4-пентанон (III). Последний сначала аминируют в кетимин (IV), а затем гидрируют по месту двойной связи в диэтиламино-4-аминопентан (V), т. е. цепочку акрихина.

Две последние стадии (аминирование и гидрирование) проводят одновременно действием аммиака и водорода под давлением в присутствии пиррофорного никеля как катализатора. Этот процесс редукирующего аминирования был уже описан (см. часть I, Восстановление, § 7).

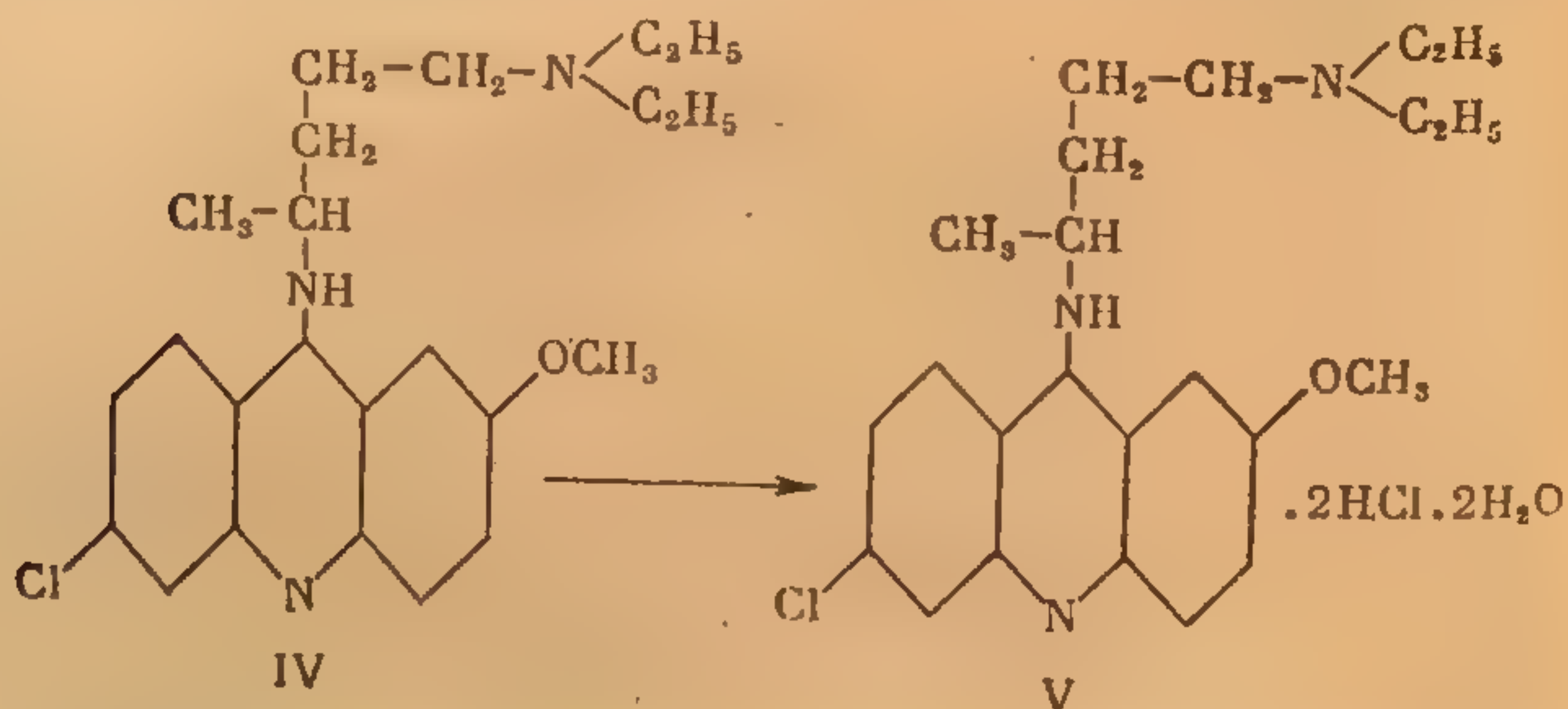
3. Получение основания акрихина и его соли. Процесс «конденсации» ядра акрихина с цепочкой [в действительности пред-



ставляющий собой арилирование ядром (I)—галогенопроизводным—цепочки (III), являющийся амином], производят в условиях абсолютной сухости в среде расплавленного фенола через промежуточное фенокисоединение (II) (см. часть I, Восстановление, § 8, Алкилирование, § 8).



После обработки фенольной реакционной массы раствором щелочи отделяют от водной части маслообразное основание акрихина (IV), которое растворяют в ацетоне. При прибавлении к ацетонному раствору соляной кислоты выпадает нерастворимая в ацетоне двусолянокислая соль акрихина (V):



§ 6. Производство акрихина. Производство акрихина состоит из следующих стадий:

1. Производство ядра акрихина:

- 1) получение 2-хлор-4-нитротолуола;
- 2) получение 2,4-дихлорбензойной кислоты;
- 3) получение метоксифенилхлорантрилиновой кислоты;



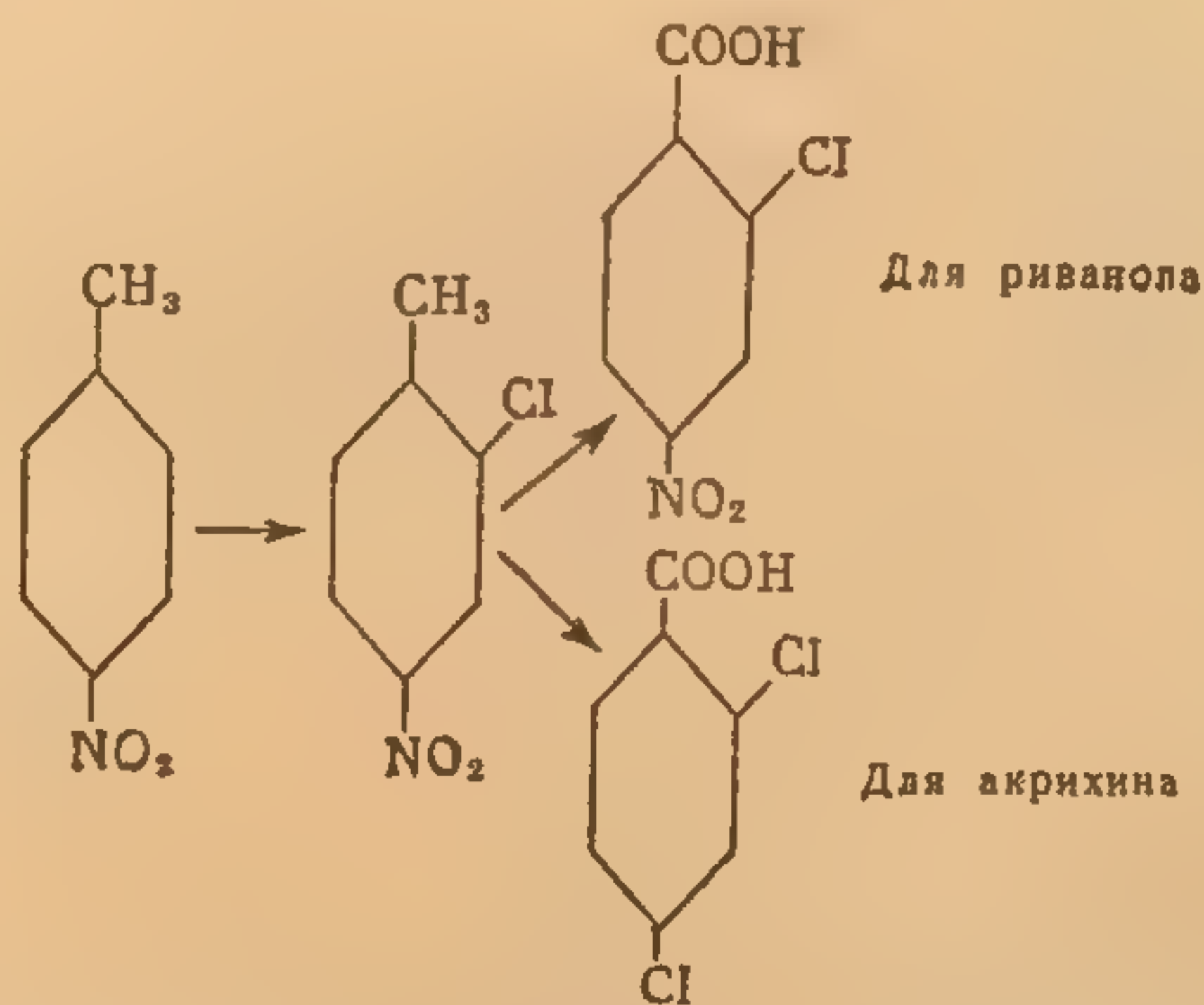
- 4) получение 2-метокси-6,9-дихлоракридина..
2. Производство цепочки акрихина:
  - 1) получение ацетопропилового спирта;
  - 2) получение ацетопропилбромиды;
  - 3) получение диэтиламино-4-пентанона;
  - 4) получение диэтиламино-4-аминопентана.
3. Производство акрихина:
 

получение дихлоргидрата 2-метокси-6-хлор-9-диэтиламинометил-бутиламиноакридина

### 1. Производство ядра акрихина

1) Получение 2-хлор-4-нитротолуола. Технология производства хлорнитротолуола была подробно изложена ранее (см. часть I, Галогенирование, § 8).

Хлорнитротолуол является полупродуктом для синтеза ряда лекарственных препаратов, в частности, для синтеза риванола (см. Антисептические и дезинфекционные средства, § 8), непосредственно после окисления, а для синтеза акрихина еще и после одновременной замены нитрогруппы на атом хлора:

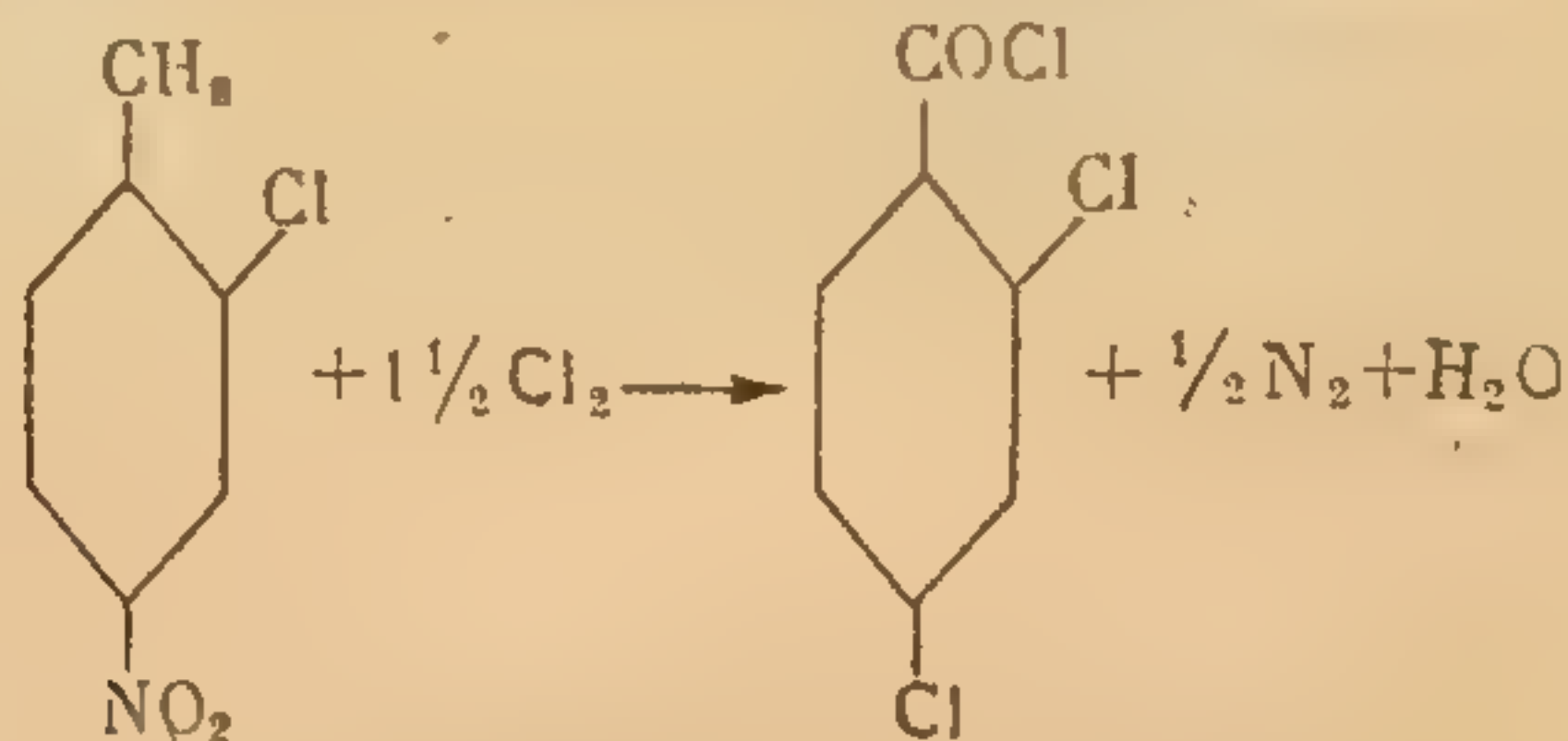


2) Получение 2,4-дихлорбензойной кислоты. Дихлорбензойная кислота получается в результате термического хлорирования (см. часть I, Галогенирование, § 3 и Окисление, § 3) хлорнитротолуола, полностью освобожденного от следов железа, и последующего омыления образовавшегося 2,4-дихлорбензоилхлорида (хлорангидрида 2,4-дихлорбензойной кислоты). Термическое хлорирование производят газообразным хлором, подаваемым через барботер, в освинцованном хлораторе без мешалки (размешивание реакционной массы достигается током хлора и образующимися газами) с электронагревом.

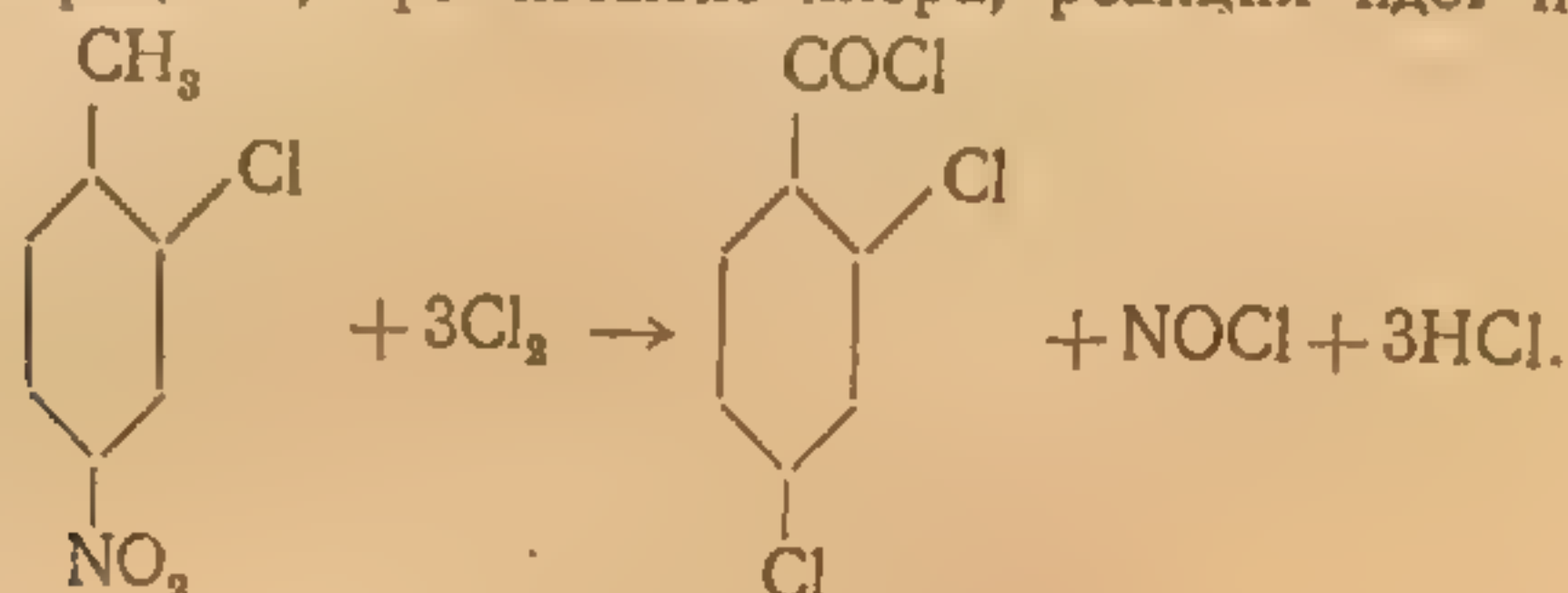
Пуск хлора начинают при  $170^{\circ}$ , а за счет саморазогревания температура массы повышается до  $200-205^{\circ}$ . Эту температуру поддерживают в течение всего хлорирования, что под конец процесса достигается внешним нагревом.



Первая фаза хлорирования выражается уравнением:



В конце процесса, при избытке хлора, реакция идет по уравнению:



Выделяющиеся при реакции газы отсасывают водяным эжектором, причем увлекаемые парообразные продукты улавливают в ловушке и возвращают обратно в хлоратор. По окончании хлорирования, что определяют аналитической пробой на отсутствие нитрогруппы, температуру реакционной массы снижают до  $110^\circ$  и через барботер продувают воздух из компрессорной линии для отдувки реакционных газов и избыточного хлора. Главнейшими продуктами побочных реакций являются: 2,4-дихлорбензилиденхлорид



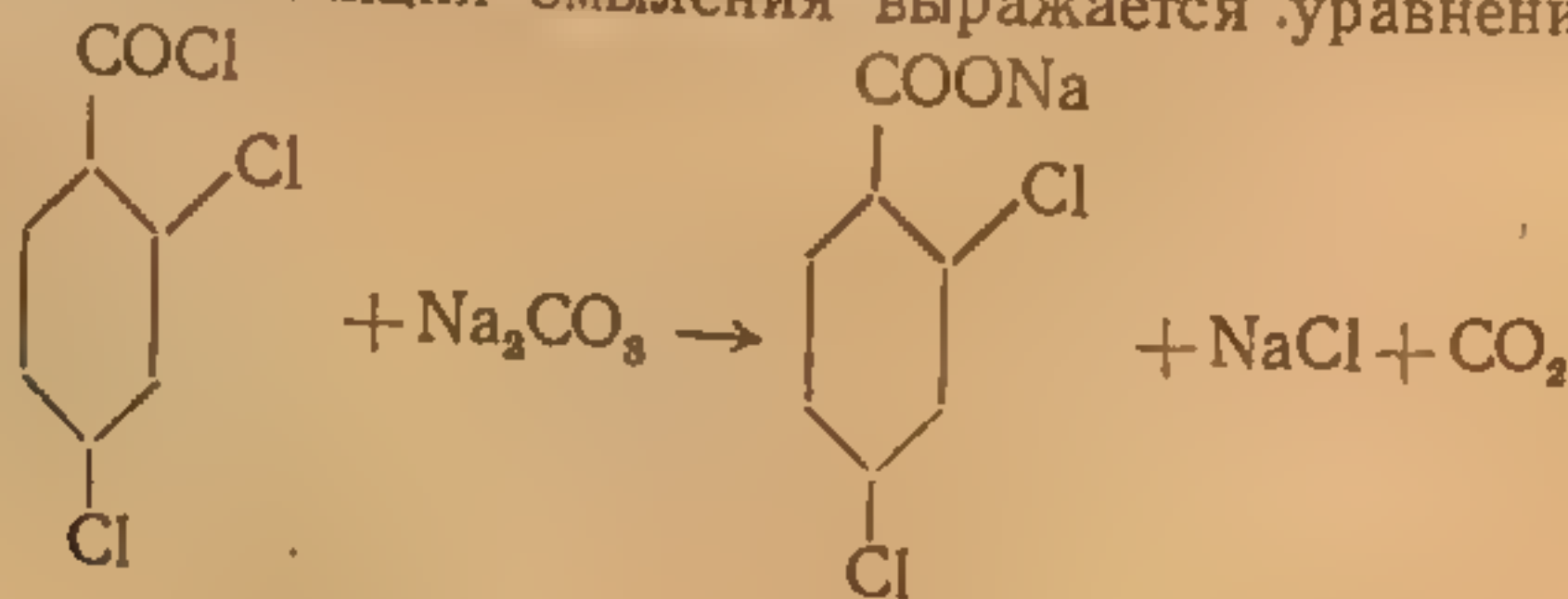
и 2,4-дихлорбензотрихлорид



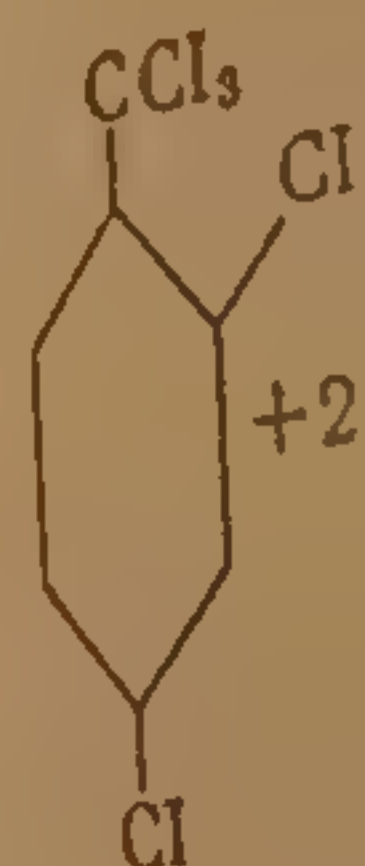
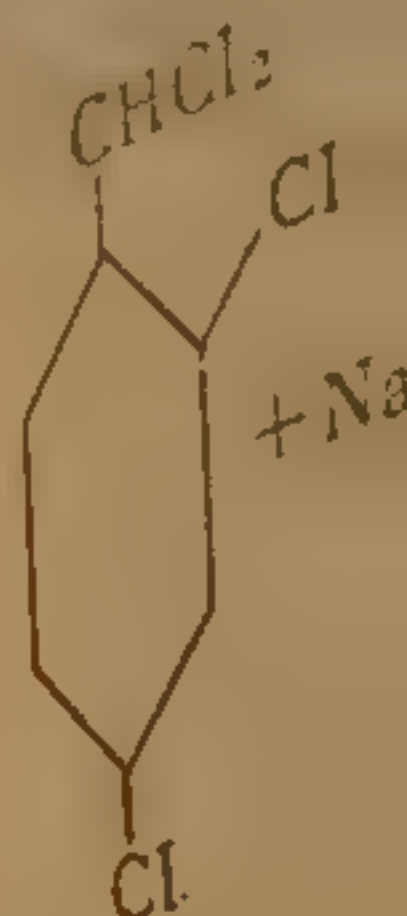
а также смолы. Для освобождения от смол полученную массу перегоняют из чугунного эмалированного вакуум-аппарата, соединенного с таким же приемником через холодильник из нержавеющей стали, охлаждаемый водой.

Перегонку ведут при остаточном давлении 20—30 мм ртутного столба и температуре от  $140^\circ$  до  $220^\circ$  (обогрев на электро-масляной бане).

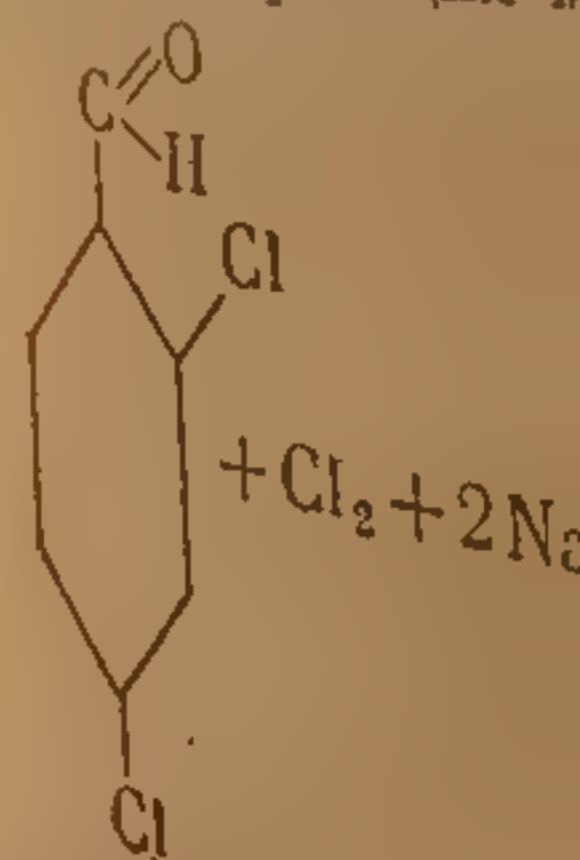
Для омыления перегнаный дихлорбензоилхлорид постепенно приливают к раствору соды и полученную смесь перемешивают при  $95-100^\circ$  в течение нескольких часов. Реакция омыления выражается уравнением:



Полученные дихлорбензоилхлориды и 2,4-дихлорбензоилхлориды



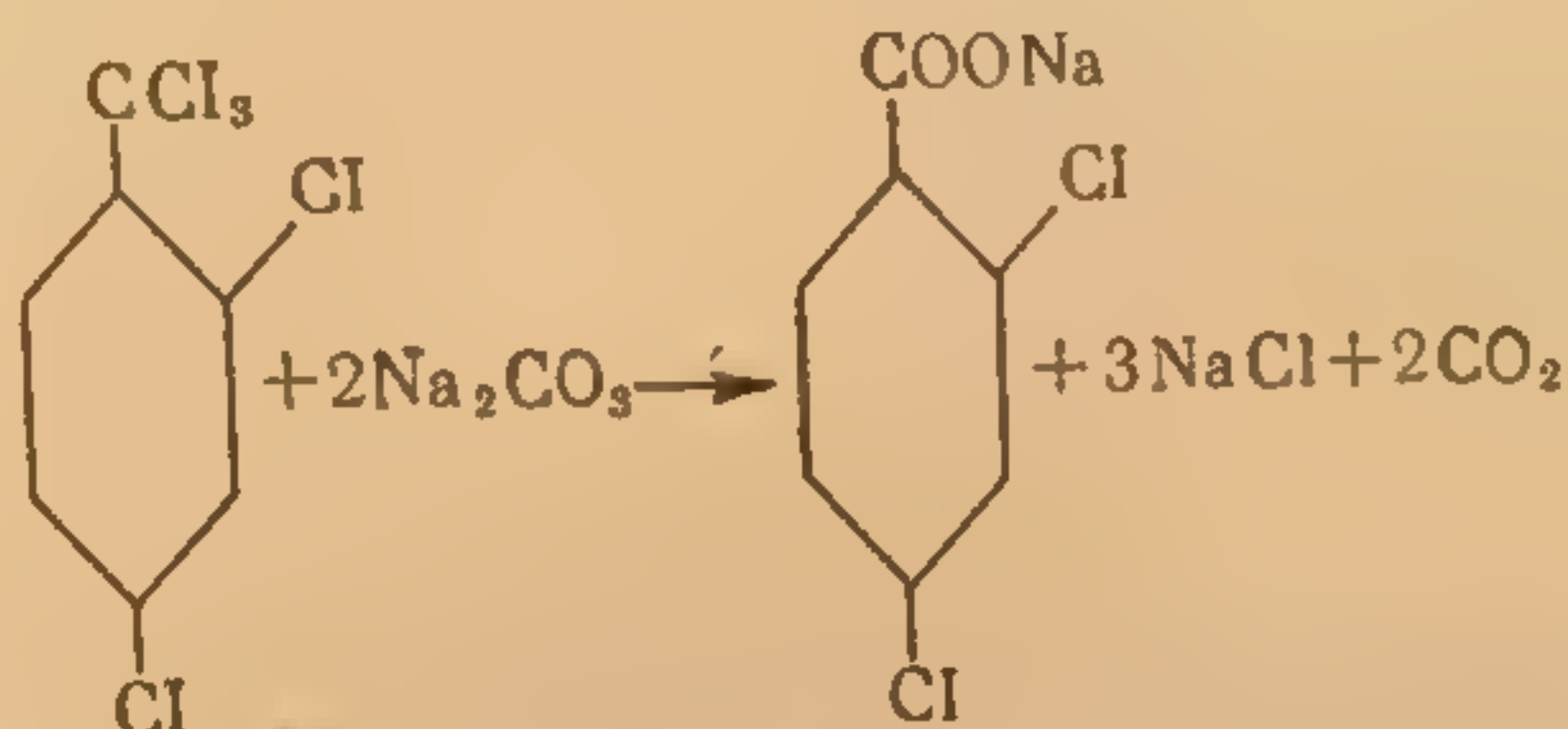
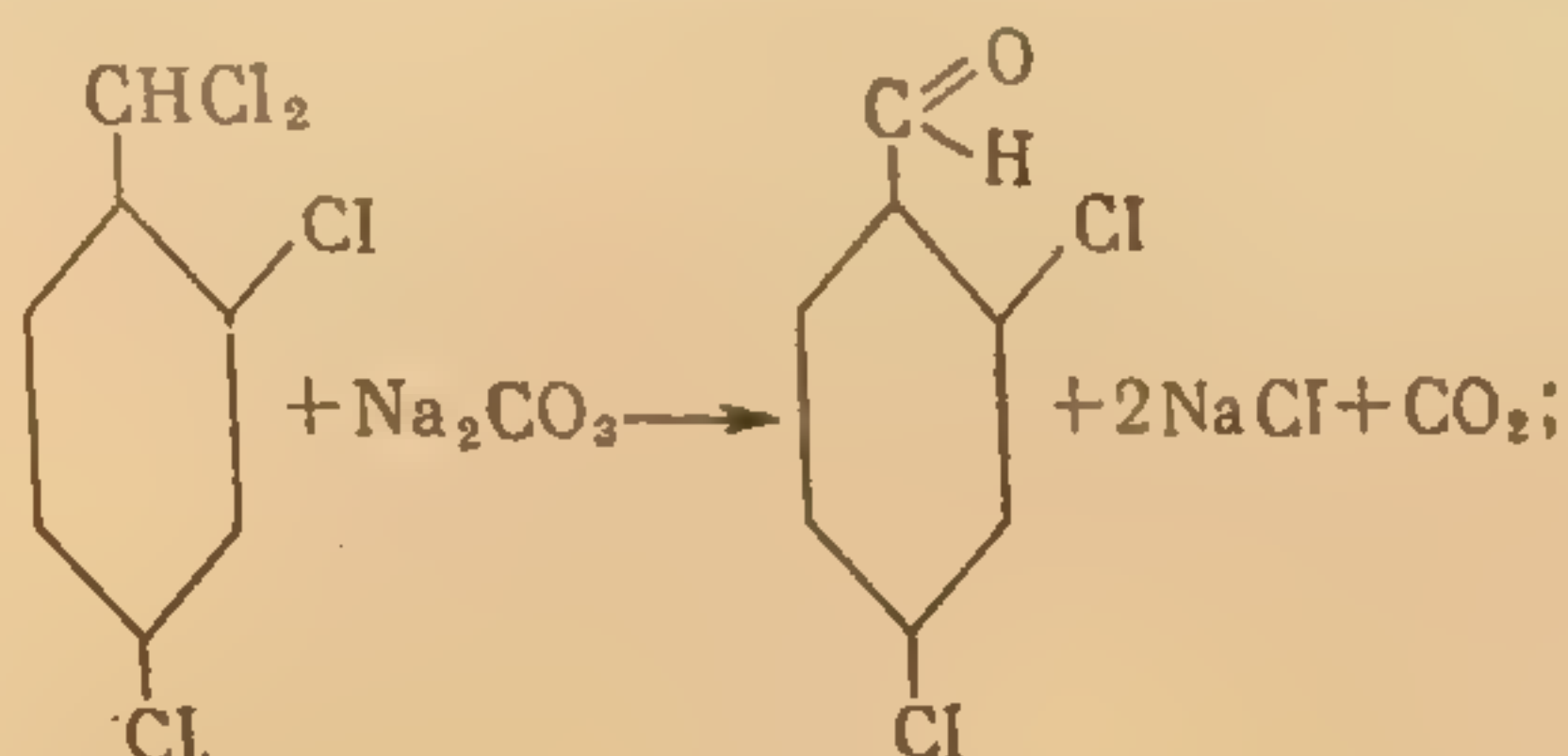
По окончании процесса для доокисления дихлорбензоилхлориды окисляют до устойчивой кислоты при этом реакция



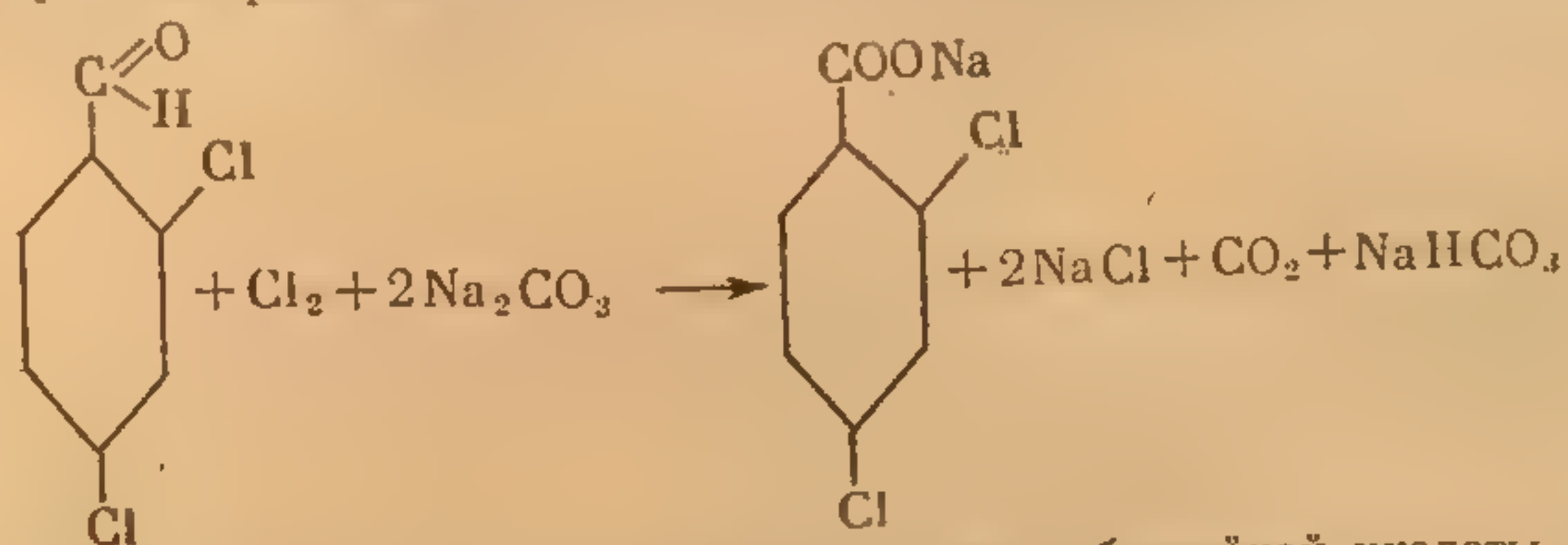
Полученный раствор доокисляют через дихлорбензоилхлорид производят осаждение соляной кислотой до выпавшей дихлорбензойной кислоты. Она нерастворима в холодной воде, растворима в горячей. Чистая дихлорбензойная кислота плавится при  $159-160^\circ$ . Катализатором реакции является пара-анизидином сл



Получившиеся дихлорбензилиденхлорид и дихлорбензотрихлорид при этом также омыляются с образованием соответственно 2,4-дихлорбензальдегида и 2,4-дихлорбензойной кислоты (см. часть I, Галогенирование, § 6) по уравнениям:



По окончании процесса омыления в щелочную реакционную жидкость для доокисления дихлорбензальдегида барботируют хлор при температуре около 80° до устойчивой реакции на иодкрахмальную бумажку. Происходящая при этом реакция может быть выражена уравнением:



Полученный раствор натриевой соли дихлорбензойной кислоты пере-  
давливают через друк-фильтр в выделитель, где при температуре 85°  
производят осаждение свободной дихлорбензойной кислоты подкислением  
соляной кислотой до кислой реакции на конго.

Выпавшую дихлорбензойную кислоту отфуговывают и отмывают от  
соляной кислоты. Она представляет собой белый кристаллический порошок,  
нерастворимый в холодной воде (растворимость в кипящей воде около 1%),  
растворимый в органических растворителях. Температура плавления  
159—160° (чистая дихлорбензойная кислота плавится при 164°).

3) Получение метоксифенилхлорантриловой  
кислоты. Катализатором при конденсации 2,4-дихлорбензойной кислоты  
с пара-анизидином служит свежесосажденный порошок металлической меди.



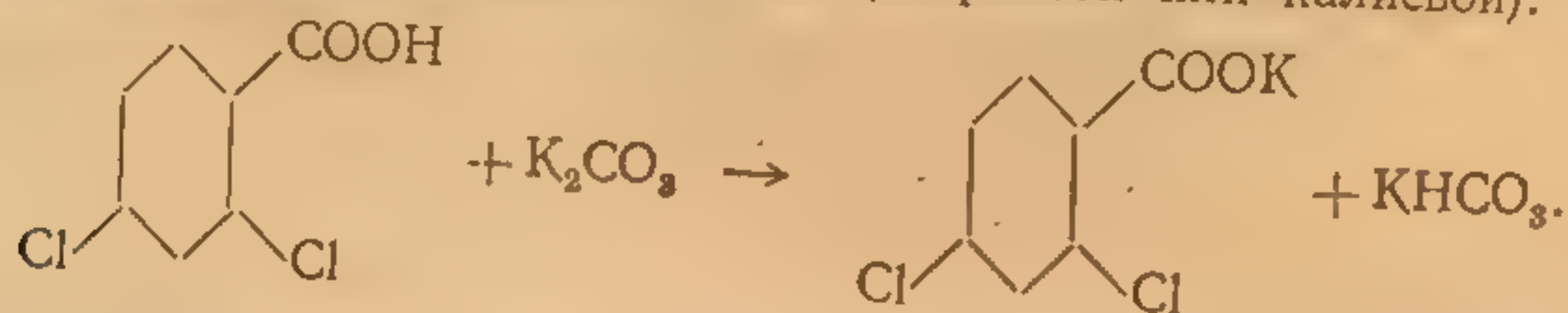
Для приготовления катализатора в футерованном сосуде (коробке) готовят приблизительно 30% раствор медного купороса и подкисляют его соляной кислотой до получения приблизительно 3% концентрации HCl, после чего нагревают острым паром до кипения. Затем в коробку загружают половинное по весу против взятого медного купороса количество протравленных соляной кислотой железных обрезков.

Реакция идет по уравнению:



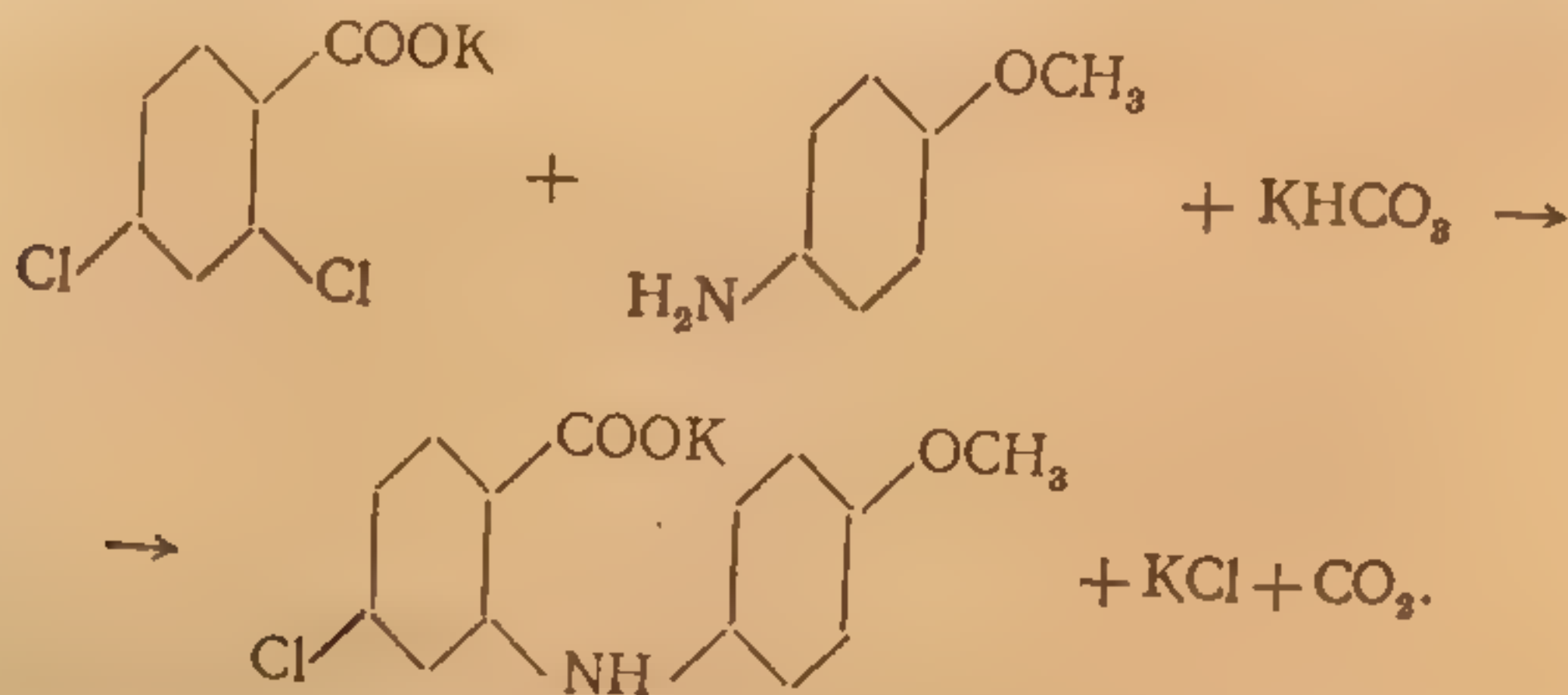
После того как вытеснение меди закончится, жидкость из коробки выливают в трап, оставшиеся железные обрезки вынимают и осадок металлической меди промывают сначала разбавленной соляной кислотой, а затем водой до нейтральной реакции. Хранят медный порошок под водой.

Конденсацию проводят в аппарате, снабженном мешалкой и паровой рубашкой и соединенном с обратным холодильником. В нем предварительно готовят нагретый до 70° раствор соды или поташа и при этой температуре постепенно загружают дихлорбензойную кислоту, которая растворяется с образованием соответствующей соли (натриевой или калиевой):



После растворения дихлорбензойной кислоты производят загрузку пара-анизида и медного катализатора и нагревают реакционную массу при работающей мешалке и включенном холодильнике до 103—104°.

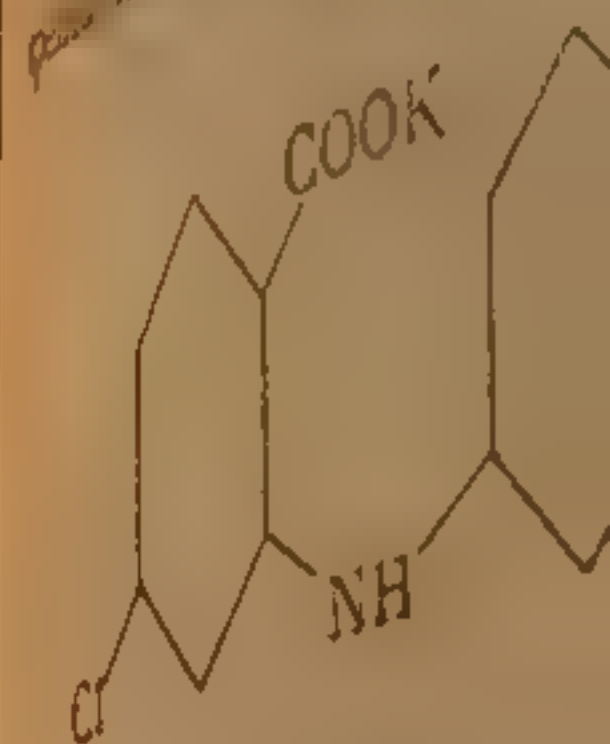
Реакция конденсации (представляющая собой в действительности арилирование аминогруппы, см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4) выражается уравнением:



По окончании процесса конденсации реакционную массу разбавляют водой и в горячем состоянии передавливают в кристаллизатор, где обрабатывают раствором сернистого натрия, способствующего переводу смол в растворимое состояние.

При охлаждении раствора до 18° выкристаллизовывается калиевая соль метоксифенилхлорантрилиновой кислоты, которую отфильтровывают на нутч-филтре.

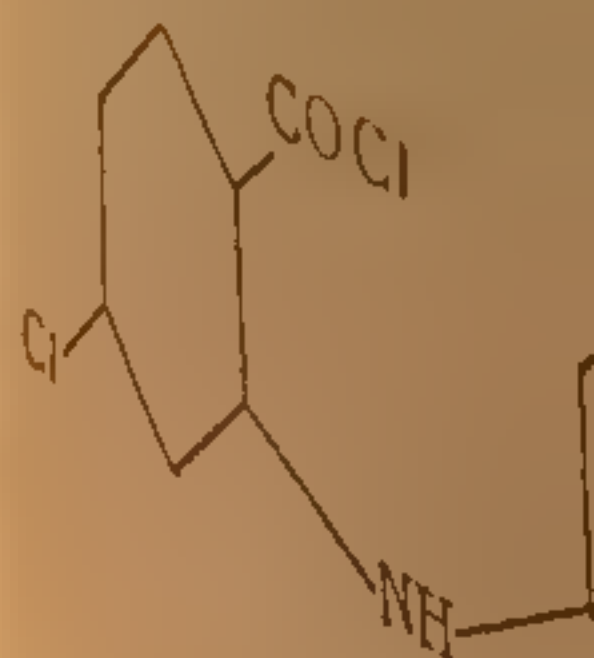
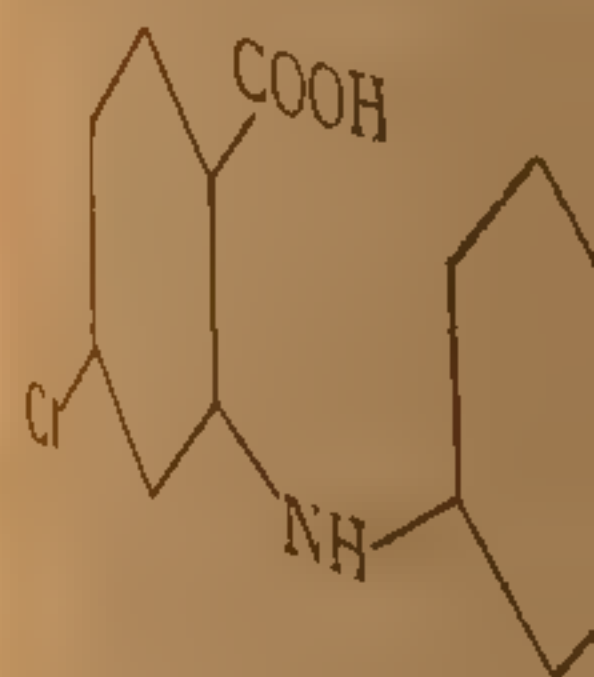
Для дополнительной очистки влажную пасту калиевой соли растворяют в воде при нагревании до 85° и прибавлением разбавленной соляной кислоты доводят реакцию среды до pH=8,5—9 (индикаторами служат азуриновая



Полученную кислоту с остаточной влажностью метоксифенилхлорантрилиновой кислоты плавят, температура плавления в органических растворителях около 7%). Соли метоксифенилхлорантрилиновой кислоты в воде, причем меньше всего при нагревании растворяются.

4) Получение Цилизации метоксифенилхлорантрилиновой кислоты производят 2—3 часов при температуре В чистый и сухой аппарате фосфора, а затем анилиновую кислоту, п

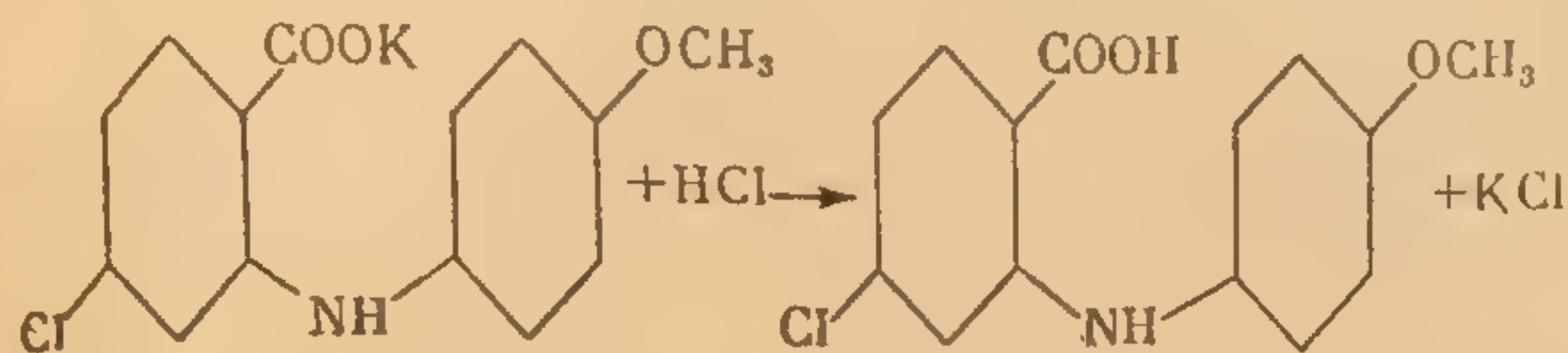
Происходит ряд пос.





и фенолфталеиновая бумажки). При этом некоторое количество смол коагулируется и отделяется при последующем передавливании раствора через друк-фильтр в выделитель.

Переданный в выделитель очищенный раствор подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго, причем выпадает свободная метоксифенилхлорантраниловая кислота:



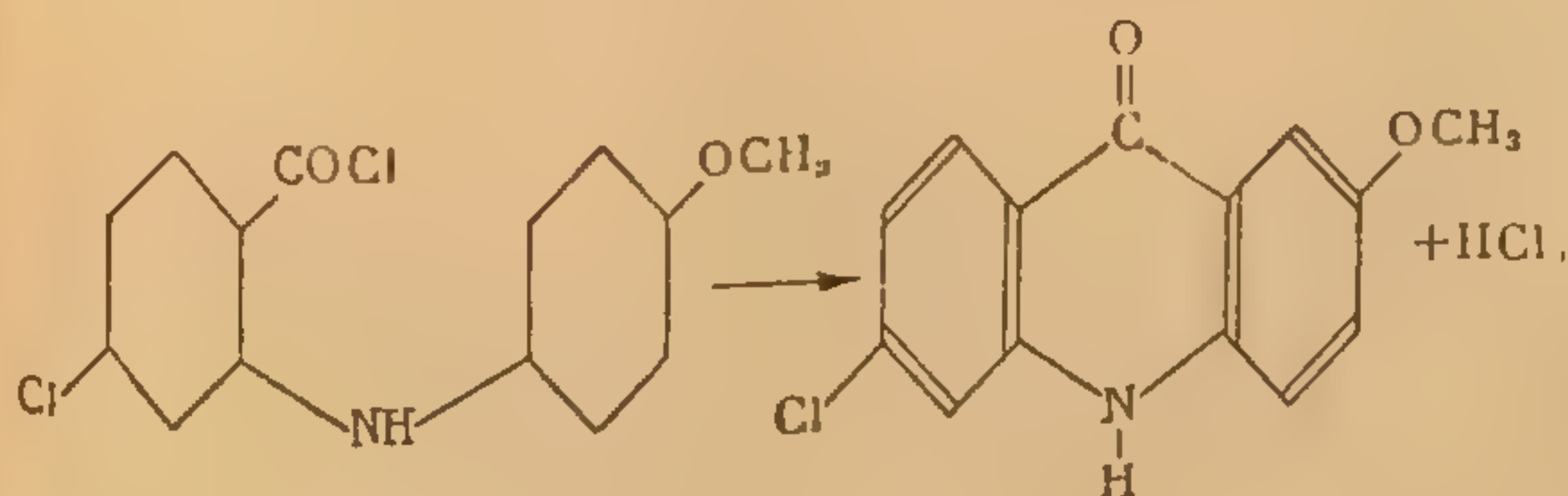
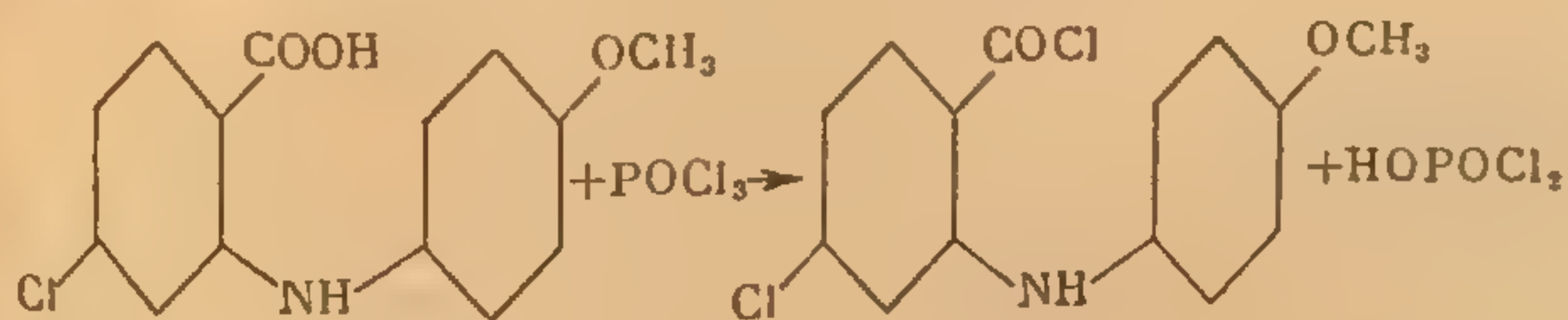
Полученную кислоту отфуговывают, промывают водой и сушат при 105° до остаточной влажности не более 1%.

Метоксифенилхлорантраниловая кислота—желтый кристаллический порошок, температура плавления 210—214°, нерастворимый в воде, растворимый в органических растворителях (растворимость в горячем дихлорэтано около 7%). Соли метоксифенилхлорантраниловой кислоты растворимы в воде, причем меньше всех растворима калиевая соль (при 20° около 1%, при нагревании растворимость быстро возрастает).

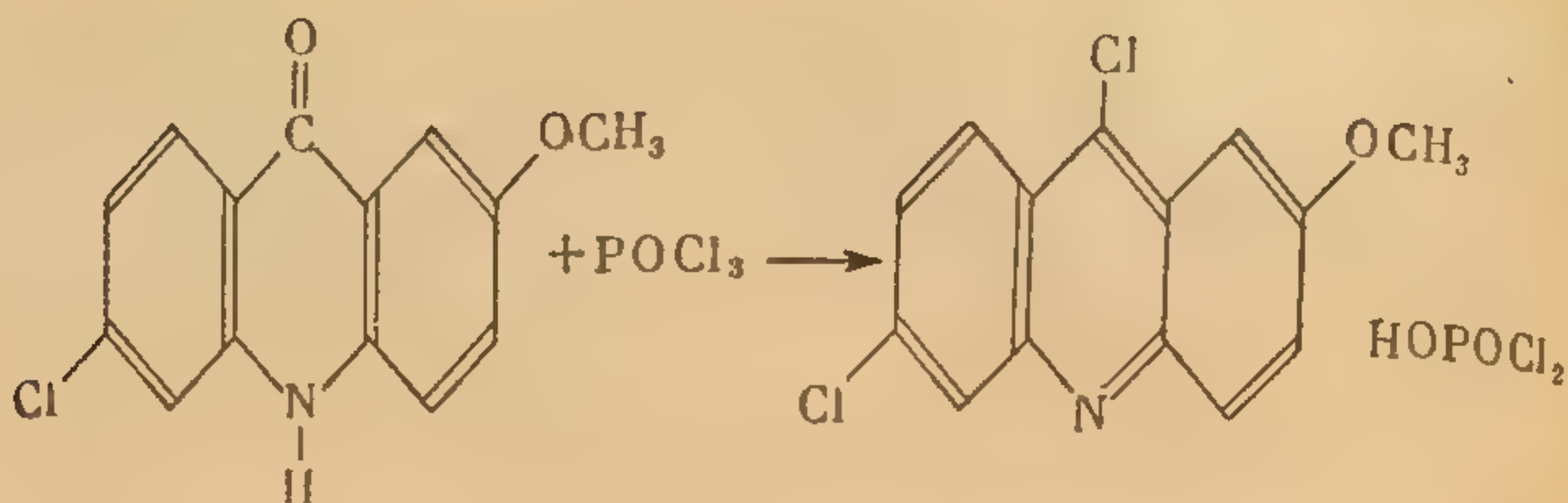
4) Получение 2-метокси-6,9-дихлоракридина. Циклизацию метоксифенилхлорантраниловой кислоты в 2-метокси-6-9-дихлоракридин производят нагреванием с хлорокисью фосфора в течение 2—3 часов при температуре 80—90°.

В чистый и сухой аппарат (циклизатор) засасывают помощью вакуума хлорокись фосфора, а затем порциями загружают сухую метоксифенилхлорантраниловую кислоту, пуская в ход мешалку между загрузками каждой порции.

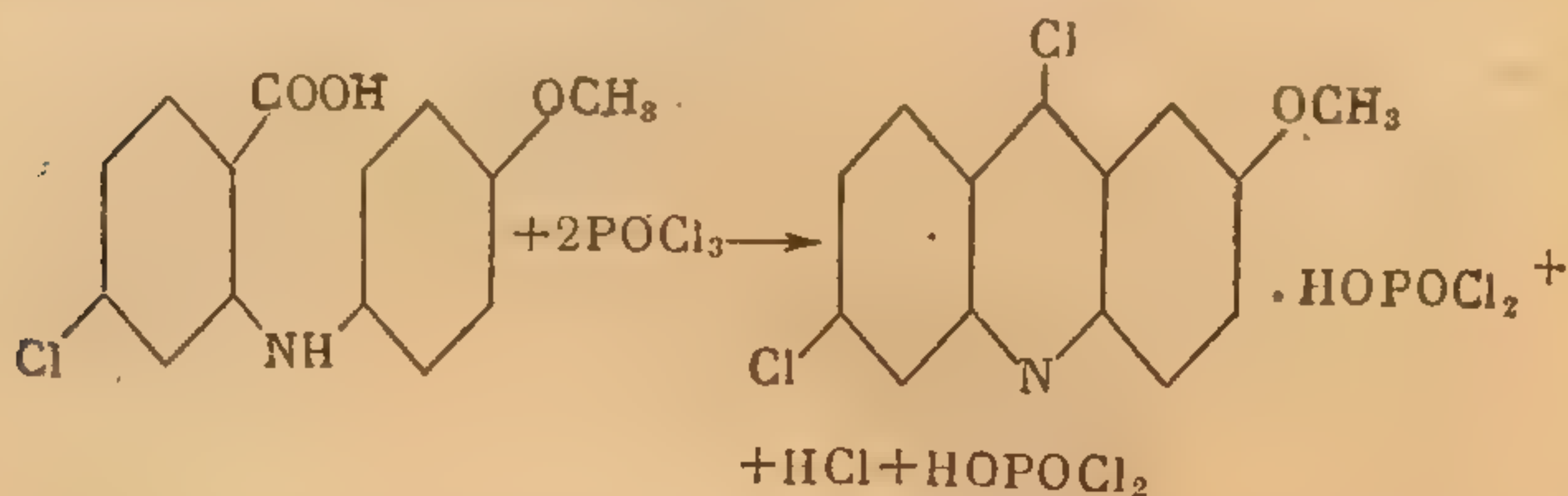
Происходит ряд последовательных реакций:



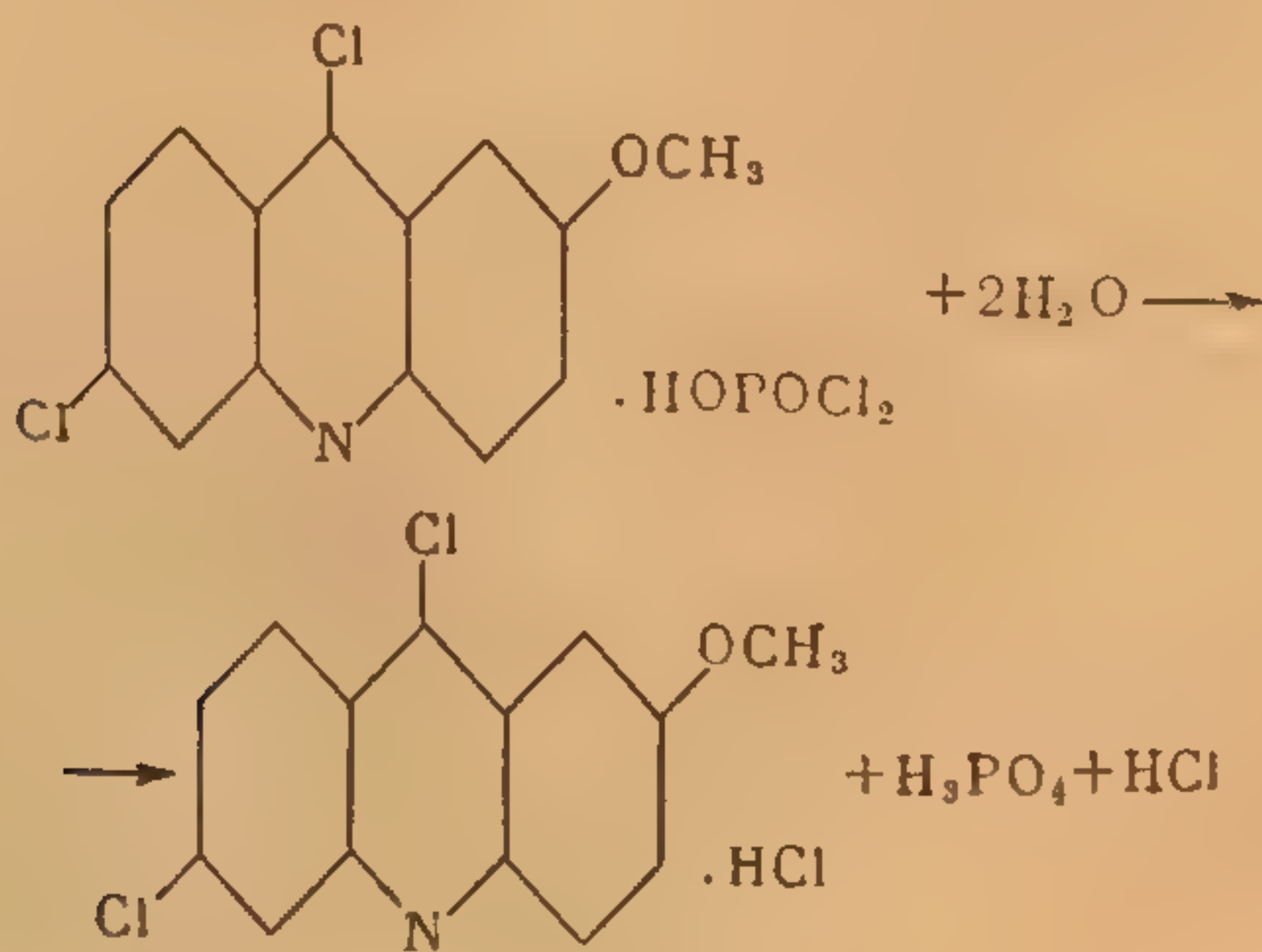




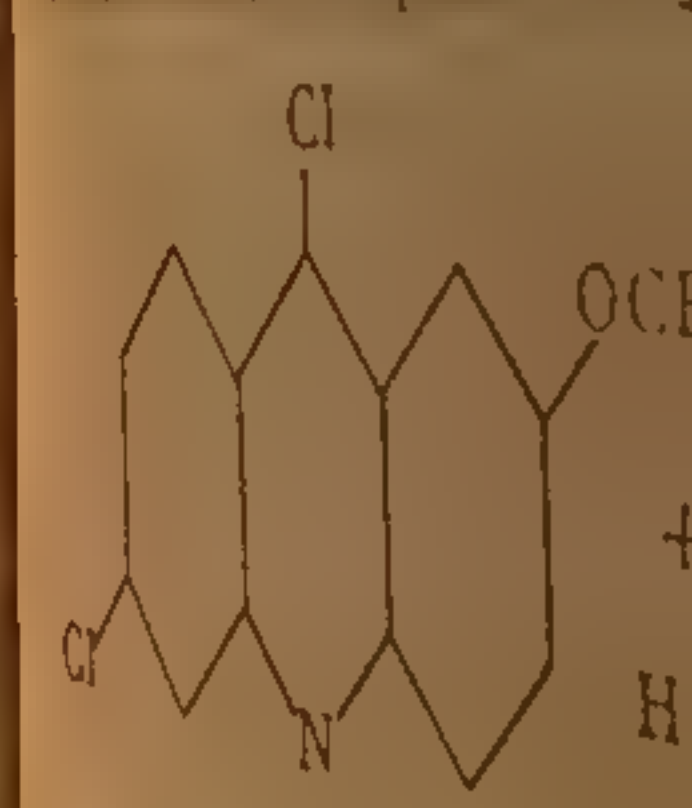
Эти реакции (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4) могут быть выражены общим уравнением:



Для выгрузки реакционной массы в циклизатор заливают дихлорэтан и после хорошего размешивания содержимое аппарата передавливают в гидролизер с заранее налитой водой. В циклизатор добавляют еще некоторое количество дихлорэтана для промывки, который также передавливают в гидролизер. В гидролизере под влиянием воды происходит разложение избыточной хлорокиси фосфора и неполного хлорангидрида фосфорной кислоты (дихлорфосфорной кислоты, см. часть I, Галогенирование, § 3), а также соли метоксидихлоракридина с дихлорфосфорной кислотой:



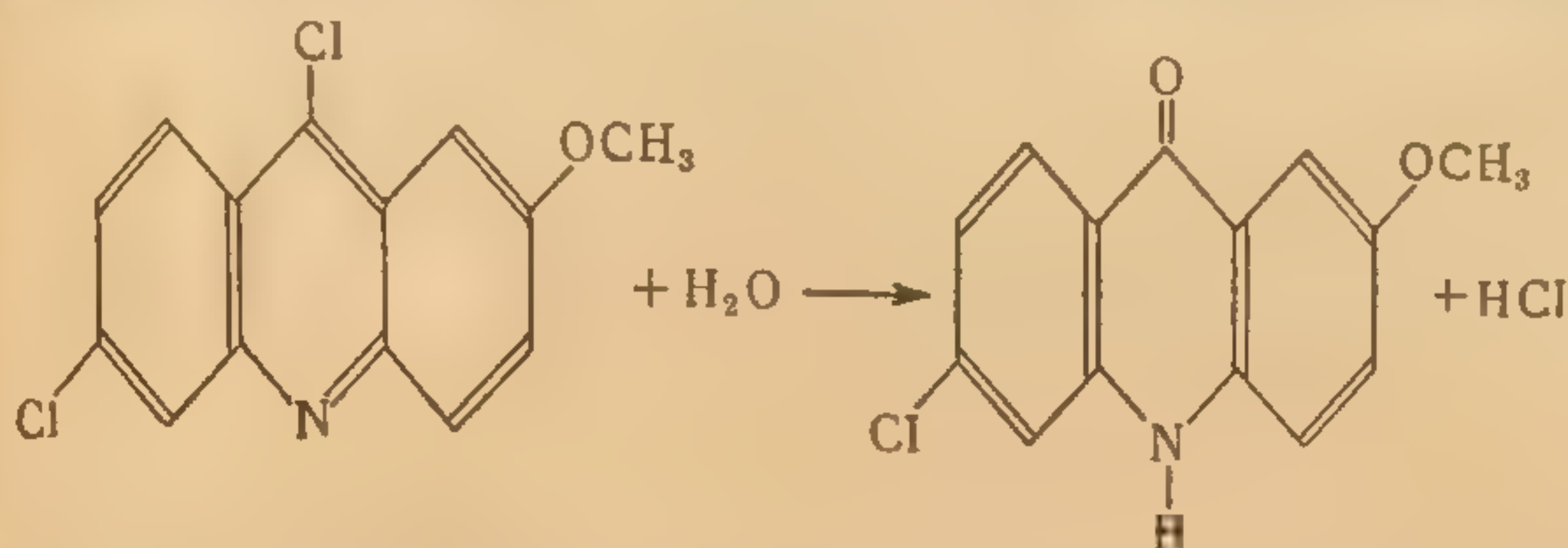
Хлоридат 2-метоксидихлоракридина. Его структура...  
...а прешедши в...  
...промывки и перег...  
...Промытый хлоридат р...  
...к которой при те...  
...соды до слабого окр...  
...и требующей реакци...  
...до 90 и через 11...  
...в реализации выражается у...



В случае избытка соли...  
...с образованием акридина...  
...проявляется наличие ион...  
...жид-6,9-дихлоракридин, ти...  
...от мн. фракций хлоридов, а з...  
...на сушку при 165-110 до...  
...Ядро акридина предста...  
...аналитический продукт - с...  
...формный в органических р...  
...Хлоридат не растворяет...  
2. Произво...  
1) Получение...  
...удным сырьем для про...  
...ван, который очищается...  
...кратной промывкой водо...  
...водой, гидродестилляци...

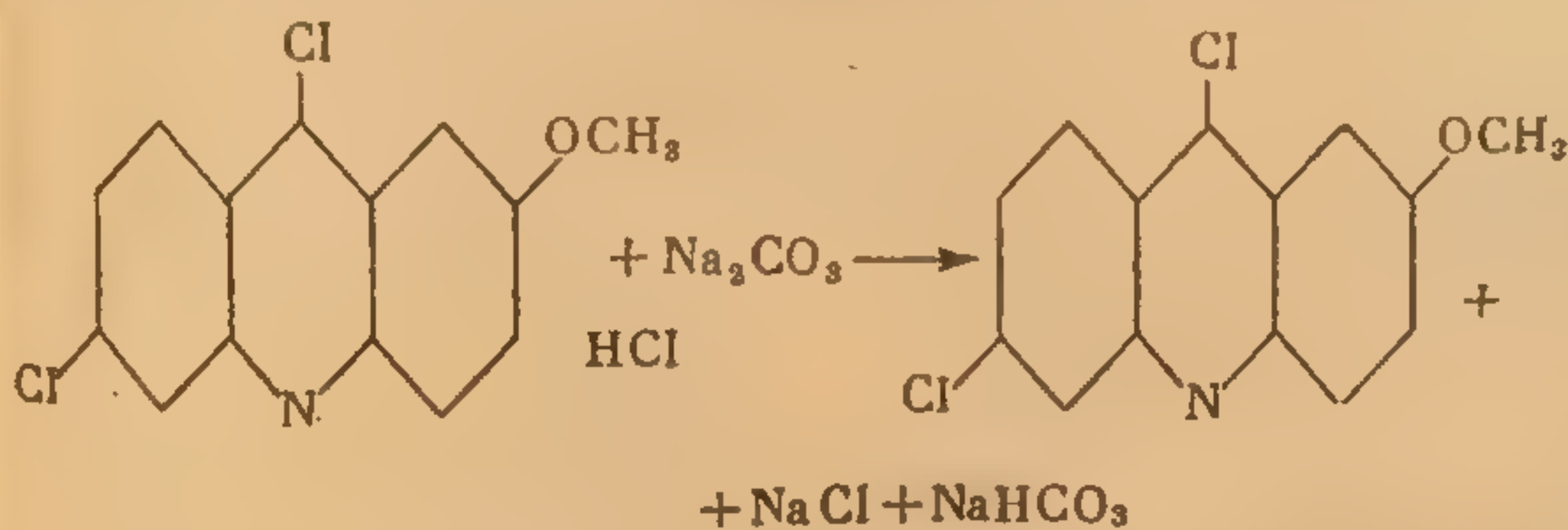


Температура во время гидролиза должна быть не выше 45°, продолжительность размешивания с водой—10 минут. При более высокой температуре происходит отщепление хлора в 9-м положении с образованием акридона, который дальше будет лишь загрязнять продукты реакции (см. часть I, Гидроксирование, § 2):



Хлоргидрат 2-метокси-6,9-дихлоракридина, нерастворимый в воде, выпадает в осадок. Его отфильтровывают и промывают от кислоты на нутч-филтре, а прошедший в фильтрат дихлорэтан отделяют от водной части и после промывки и перегонки возвращают в производство.

Промытый хлоргидрат размешивают с холодной водой в равномерную суспензию, к которой при температуре не выше 30° осторожно добавляют раствор соды до слабого окрашивания фенолфталеиновой бумажки. По достижении требуемой реакции среды (pH=8—10) реакционную массу нагревают до 90° и через 1½ часа выдавливают на нутч-филтр. Реакция нейтрализации выражается уравнением:



В случае избытка соды и здесь происходит частичный гидролиз продукта с образованием акридона. В обоих случаях образованию акридона благоприятствует наличие ионов  $\text{H}^+$  или  $\text{OH}^-$ . Ядро акрихина, или 2-метокси-6,9-дихлоракридин, тщательно отмывают на нутч-филтре горячей водой от минеральных солей, а затем отфуговывают на центрифуге и направляют на сушку при 105—110° до остаточной влажности не более 0,2%.

Ядро акрихина представляет собой в чистом виде яркожелтые иглы; технический продукт—серовато-желтый порошок, нерастворимый в воде, растворимый в органических растворителях; температура плавления 163—164°. Хлоргидрат нерастворим ни в воде, ни в органических растворителях.

## 2. Производство цепочки акрихина

1) Получение ацетопропилового спирта. Исходным сырьем для производства ацетопропилового спирта служит силван, который очищается от примесей, отравляющих катализатор, многократной промывкой водой, раствором хлорамина с последующей промывкой водой, гидродестилляцией и ректификацией.

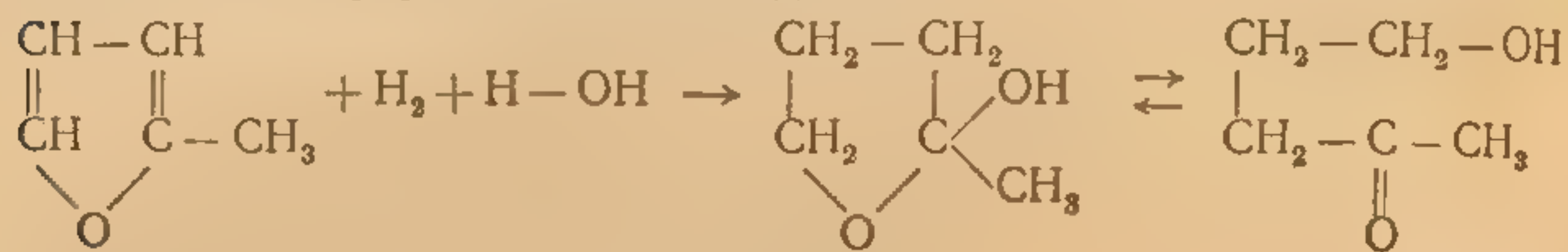


Очищенный сильван—бесцветная или желтоватая жидкость удельного веса 0,89—0,916, температуры кипения 56—60° (химически чистый сильван кипит при 65°), мало растворим в воде (около 5%).

Гидрирование проводят в эмалированном автоклаве с мешалкой и пароводяной рубашкой, в который загружают свежеперегнанный очищенный сильван, дистиллированную воду и небольшое количество катализатора и кислоты, так как наличие ионов  $H^+$  благоприятствует прохождению реакции.

Затем автоклав продувают азотом и заполняют водородом из баллона до давления в 6 атм. (описание мер техники безопасности при работе с газообразным водородом под давлением см. часть I, Восстановление, § 6).

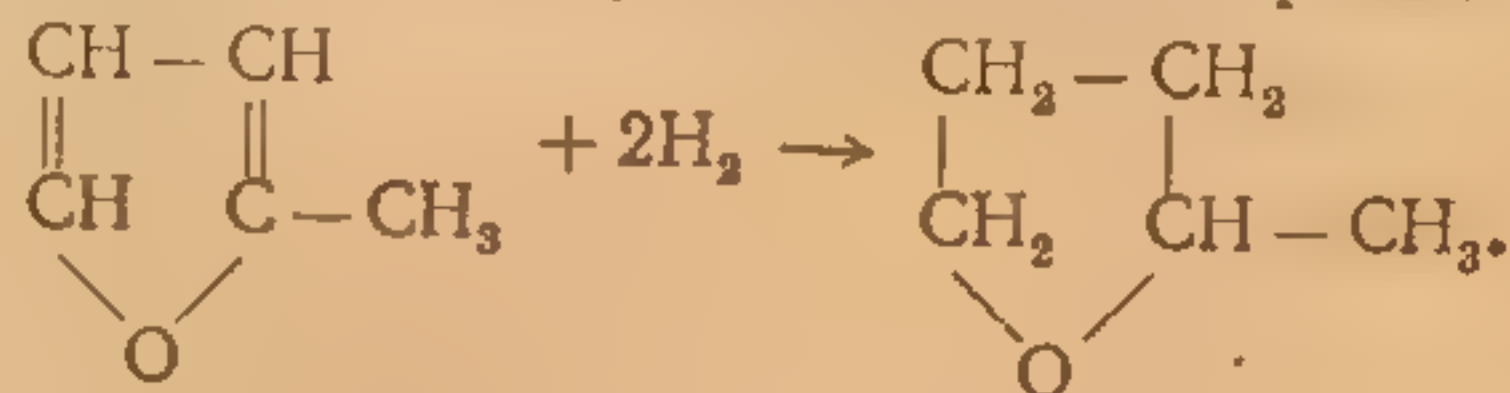
Реакция гидрирования идет по уравнению:



При реакции выделяется тепло и температура реакционной массы повышается до 55—60°. Ее поддерживают затем на этом уровне охлаждением через рубашку автоклава.

Процесс считается законченным, когда снижение давления водорода в автоклаве замедлится (в течение процесса гидрирования давление поддерживают периодическим дополнением водорода из баллона) и выделение реакционного тепла прекратится. Тогда автоклав охлаждают до 40° и продувают азотом, после чего реакционную массу нейтрализуют содой.

Нейтральную реакционную массу из автоклава перекачивают через друк-фильтр в делительную воронку, где она при отстаивании разделяется на два слоя. В обоих слоях содержатся одни и те же продукты: негидрированный сильван, примеси, содержащиеся в исходном сильване, и продукты их гидрирования, вода и ацетопропиловый спирт, а также тетрагидросильван, образовавшийся в результате побочной реакции:



Однако содержание отдельных веществ в верхнем и нижнем слоях различно. Верхний слой, который получается в меньшем количестве, содержит большую часть всех загрязнений и немного ацетопропилового спирта. Нижний слой содержит основную массу ацетопропилового спирта и воду. Поэтому каждый слой перерабатывают отдельно путем отгонки легкокипящих фракций и воды из колонного аппарата, сначала при атмосферном давлении, а затем в вакууме при максимальной температуре в жидкости 90°. Кубовый остаток представляет собой ацетопропиловый спирт-сырец (примерно 80%).

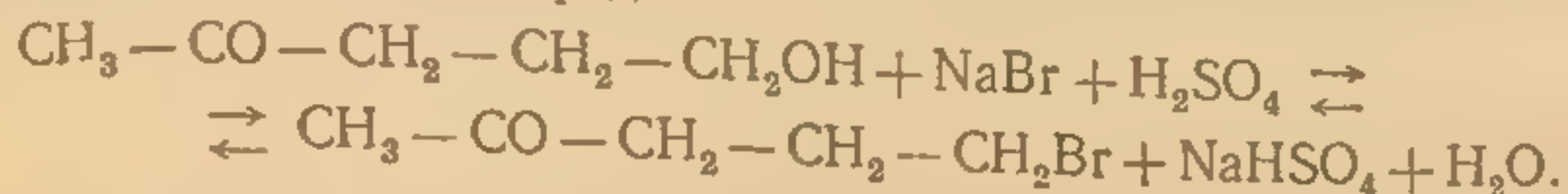
Очистку сырца производят вакуум-перегонкой из колонного аппарата. Требуемая фракция гонится в пределах 95—110° при остаточном давлении 20 мм ртутного столба.

Ацетопропиловый спирт—бесцветная жидкость удельного веса 1,016, характерного ароматического запаха, смешивающаяся с водой и органическими растворителями. Температура кипения при атмосферном давлении 209°.

2) Получение ацетопропилбромида. Образование ацетопропилбромида, называемого для краткости «бромкетон», дости-



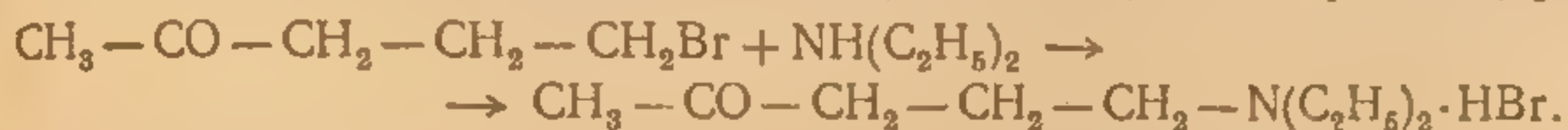
гается взаимодействием смеси бромистого натрия и серной кислоты с ацетопропиловым спиртом в водной среде:



Для доведения реакции этерификации до конца ее проводят в присутствии не смешивающегося с водой органического растворителя (бензола), в который переходит продукт реакции, чем и достигается сдвиг равновесия вправо (см. часть I, Ацилирование, § 9).

Полученный кислый бензольный раствор бромкетона направляют в нейтрализатор, где обрабатывают раствором соды, после чего отделяют от водной части и сушат хлористым кальцием. Сухой бензольный раствор бромкетона, являющийся готовым полупродуктом, направляют на следующую стадию производства.

3) Получение диэтиламино-4-пентанона. Диэтиламино-4-пентанон, называемый для краткости «аминокетоном», получается в безводной среде в результате реакции алкилирования диэтиламина ацетопропилбромидом, причем выделяющийся бромистый водород солеобразно связывается с продуктом реакции (см. часть I, Алкилирование, § 8):



В совершенно сухой стальной аппарат, снабженный мешалкой и пароводяной рубашкой и соединенный с обратным холодильником, загружают сухой бензольный раствор бромкетона и сухой диэтиламин.

Температуру реакционной смеси, самопроизвольно повышающуюся, поддерживают на уровне 70° в течение 2—2½ часов при размешивании.

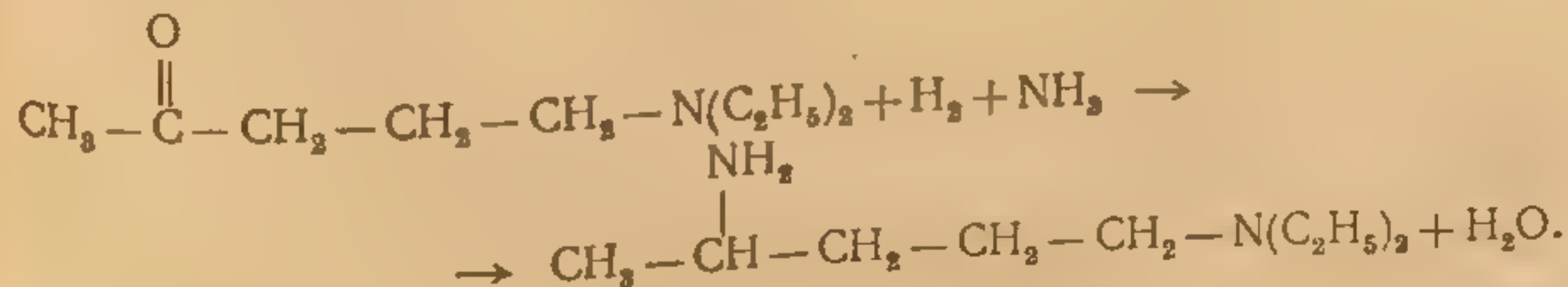
Затем реакционную массу охлаждают до 25° и обрабатывают в том же аппарате 25% раствором щелочи, после чего передавливают в делительную воронку для отстаивания.

Нижний водный щелочной раствор бромистого натрия идет на регенерацию последнего. Верхний слой представляет собой бензольный раствор аминокетона и избыточного диэтиламина. Его загружают в перегонный аппарат и при температуре в пределах 60—105° отгоняют смесь бензола с диэтиламином, которую после сушки хлористым кальцием снова пускают в производство.

Кубовый остаток после отгона бензола и диэтиламина представляет собой «сырой аминокетон». Его очищают вакуум-перегонкой, причем требуемую фракцию собирают в пределах 85—87° при остаточном давлении 20 мм ртутного столба.

4) Получение диэтиламино-4-аминопентана. Диэтиламино-4-аминопентан, называемый для краткости «диамином», образуется в результате редукивного аминирования диэтиламино-4-пентанона (см. часть I, Восстановление, § 7) при помощи водного раствора аммиака и газообразного водорода при температуре 95° и давлении 15 атм. в присутствии пиррофорного никеля как катализатора.

Реакция протекает по уравнению:

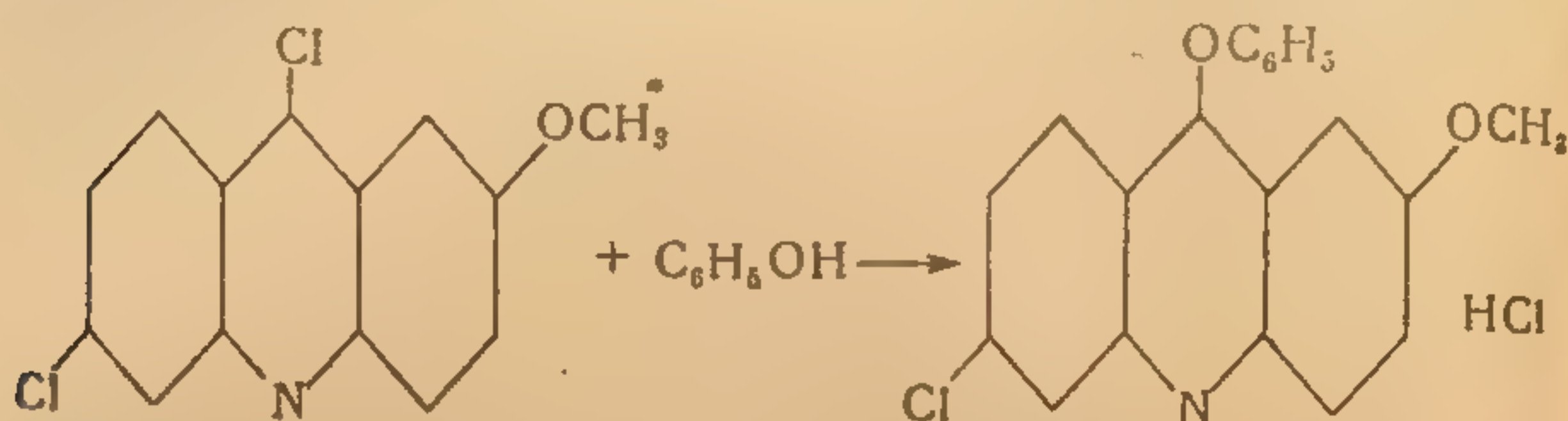




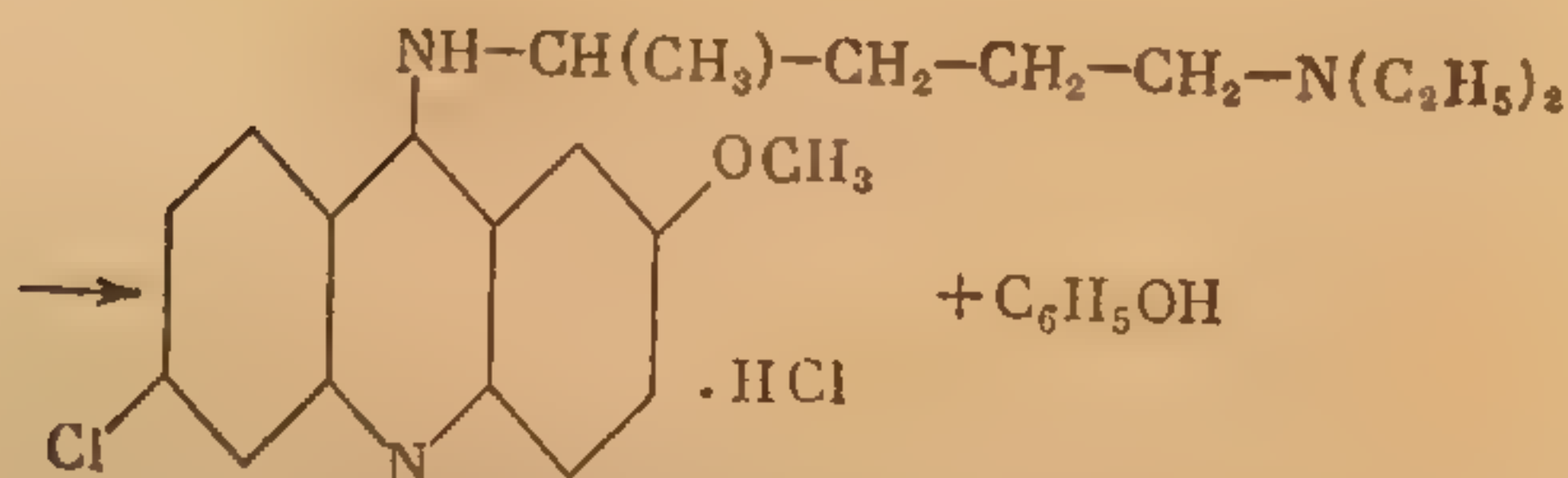
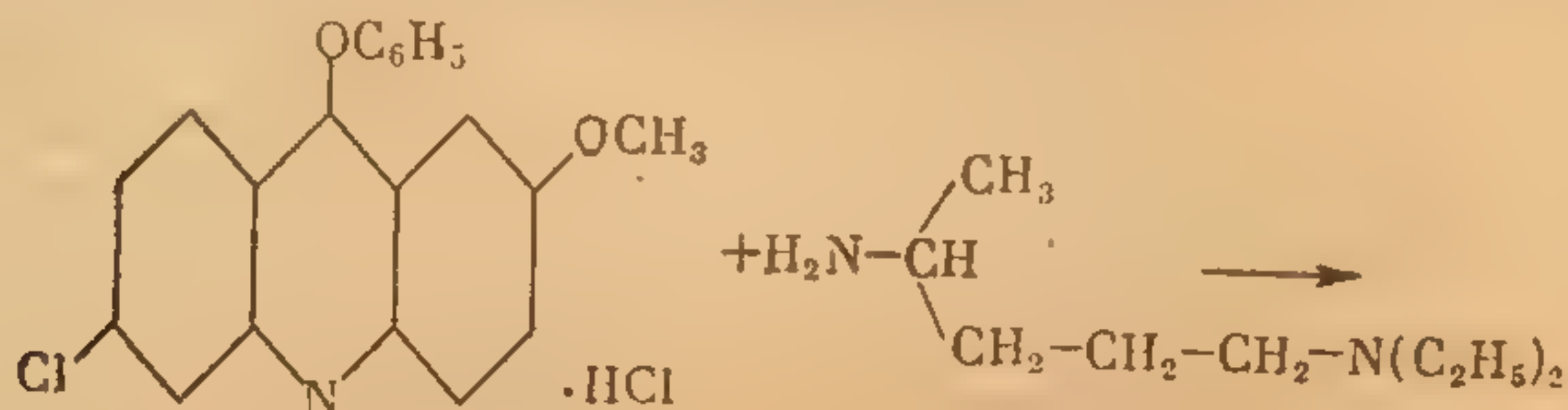
Диэтиламино-4-аминопентан, или цепочка акрихина, — растворимая в воде, спирте и других растворителях бесцветная жидкость с сильным аммиачным запахом; удельный вес ее 0,828; температура кипения 198—202°.

### 3. Производство акрихина

«Конденсация» ядра с цепочкой акрихина, являющаяся в действительности арилированием аминогруппы цепочки хлорзамещенным ядром, проводится в среде безводного фенола, причем образуется промежуточное феноксисоединение:



В сухой аппарат загружают расплавленный фенол, нагревают его до 80° и растворяют в нем сухой измельченный 2-метокси-6,9-дихлоракридин. После некоторой выдержки (для образования феноксисоединения) загружают перегнанный диамин при охлаждении с тем, чтобы температура не превысила 95°, затем выдерживают при этой температуре 3 часа:



По окончании выдержки реакционную массу обрабатывают 10% раствором щелочи, причем фенол образует фенолят, который переходит в водный слой.

Выделившееся масло (основание акрихина) отделяют, промывают водой и растворяют в ацетоне. Полученный ацетоновый раствор фильтруют от нерастворившихся примесей (например, акридона) и к фильтрату прибавляют соляную кислоту. Выпавшую солянокислую соль акрихина отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат в вакуум-сушилке.

При анализе готового препарата производят пробу на отсутствие фенола.



## ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. В чем заключается сущность действия противомаларийных препаратов.
2. Что такое хинин и каково его строение.
3. Каковы синтетические заменители хинина.
4. Какова общая схема синтеза плазмоцида и кем она разработана.
5. Что такое ядро плазмоцида и какова схема его синтеза.
6. Что такое цепочка плазмоцида и какова схема ее синтеза.
7. Опишите производство ядра плазмоцида.
8. Опишите производство цепочки плазмоцида.
9. Опишите производство соли плазмоцида.
10. Какова общая схема синтеза акрихина и кем она разработана.
11. Что такое ядро акрихина и какова схема его синтеза.
12. Что такое цепочка акрихина и какова схема ее синтеза.
13. Какова схема синтеза ацетопропилового спирта из сильвана и кем она разработана.
14. Какова схема «конденсации» ядра с цепочкой акрихина.
15. Опишите производство ядра акрихина.
16. Опишите производство цепочки акрихина.
17. Опишите процесс «конденсации» ядра с цепочкой и получения соли акрихина.

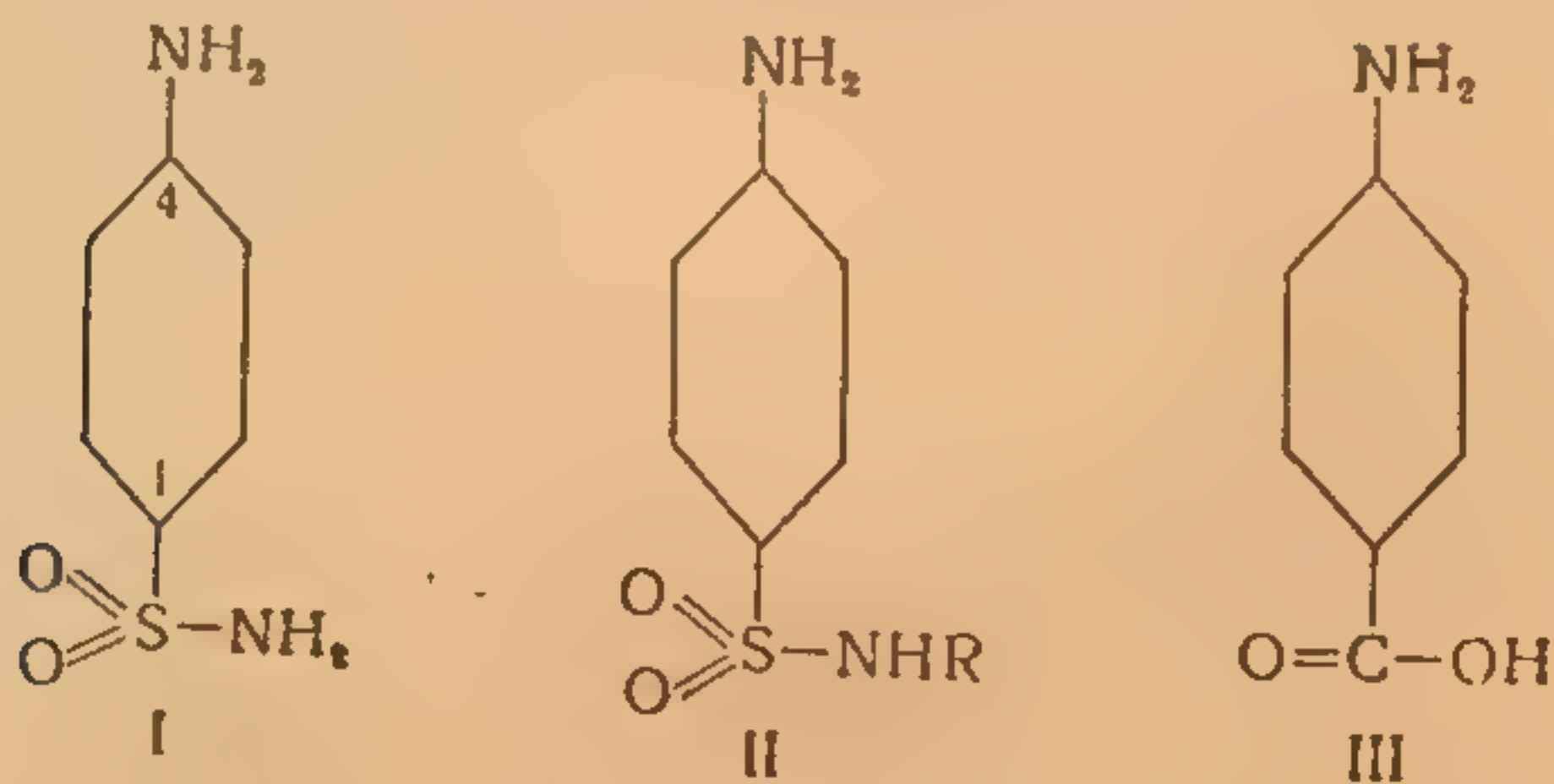


## ЛАВА IX

### СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

§ 1. Строение и общие свойства сульфаниламидов. Сульфаниламидными препаратами называется обширная группа соединений, объединенных как по своему химическому строению, так и по характеру лечебного действия.

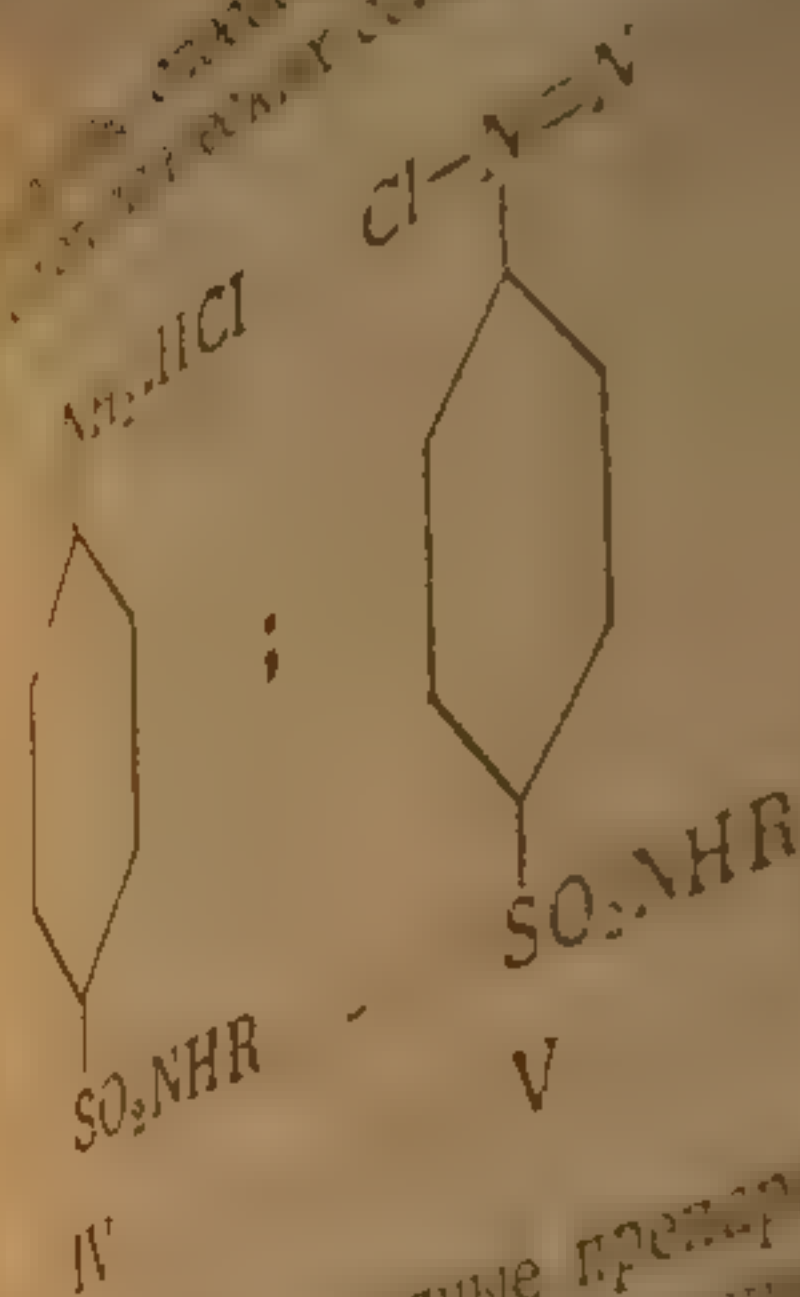
С химической точки зрения все сульфаниламидные препараты являются производными амида сульфаниловой кислоты, или сульфаниламида (I).



Сульфаниламид представляет собой бензосульфокислоту, имеющую в пара-положении в ядре заместителем аминогруппу (4), а в кислотном остатке—амидогруппу (I). Если амидогруппа образована остатком аммиака, то формула изображает простейший сульфаниламидный препарат, называемый белым стрептоцидом и являющийся первым представителем ряда сульфаниламидных препаратов. Если же амидный остаток образован каким-либо другим аминосоединением ( $R-NH_2$ ) или, иначе говоря, если один из водородных атомов амидогруппы сульфаниламида заменен каким-либо одновалентным остатком, радикалом или остатком гетероциклического соединения ( $R-$ ), то получается ряд всевозможных сульфаниламидных препаратов, выражаемых общей формулой строения (II).

Количество представителей этого ряда препаратов еще больше увеличивается некоторыми возможными изменениями в строении аминогруппы (см. § 2).

Таким образом, все сульфаниламидные препараты (за немногими исключениями) являются аминокислотами. За счет аминогруппы они способны давать соли с кислотами (IV) и диазотироваться (V), а водородный атом



Все сульфаниламидные препараты отличаются на развитие различных воспалительных процессов, в частности, в тканях, пораженных бактериями. Введение препаратов, убивающих бактерии, является.

Кроме того, сульфаниламидные препараты вводят в очень широкой дозе (см. Введение, § 1). Организм дозы к лечебной (I/C) препаратов это отношение меняет остатка.

Что касается единообразного действия препаратов, то оно отличается от действия бактерий, но не от действия (III), представляющей для препаратов структурно эффективные этого также усваиваются способные участвовать в биохимических клетках, чем подавляют систему больного, дают во

По этой же причине одновременно введения, новокаина и т. п.) — действует антагонистически с другими препаратами.

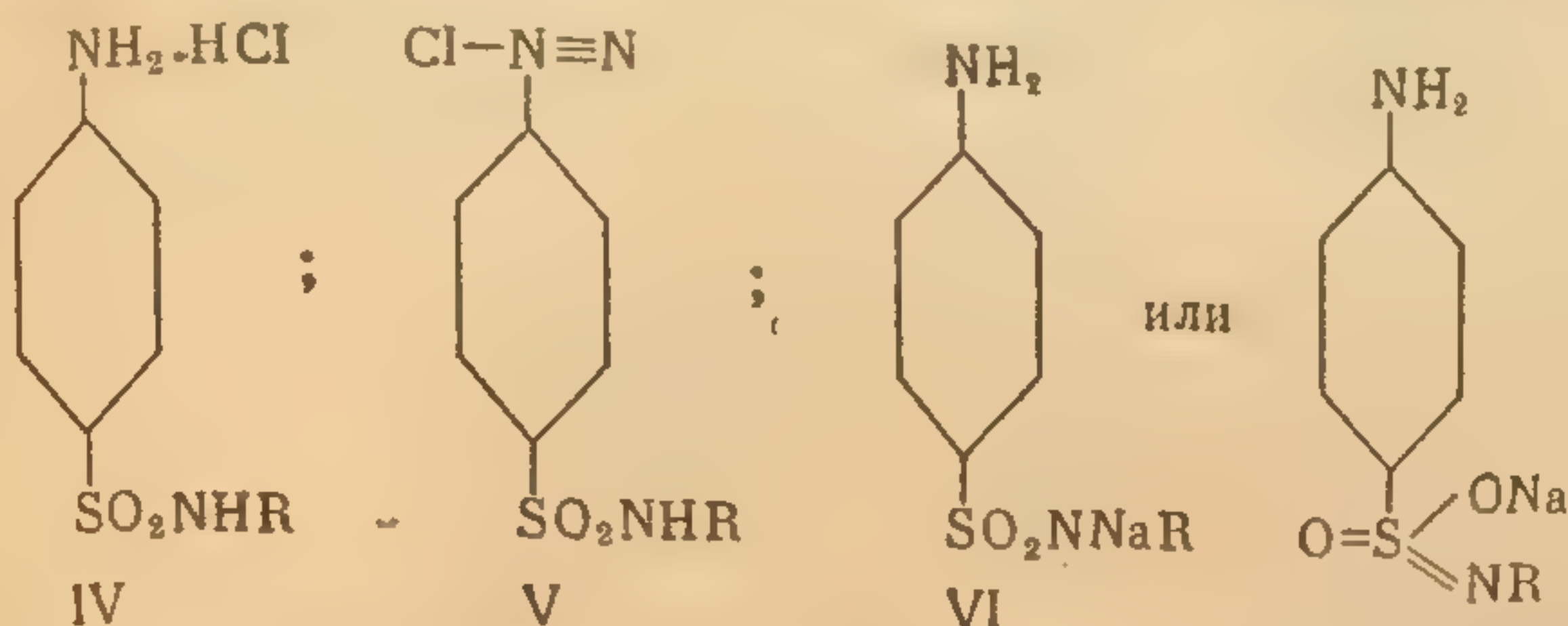
Сульфаниламид около 40 лет производился азокрасителей. Именно красный стрептоцид, структура которого, но лишь значительно отличается от сульфаниламида.

У нас в СССР первые работы по препаратам были предприняты в 1935 г. Первый синтез сульфаниламида.

В связи с исключительным значением сульфаниламидов в настоящее время синтезировано много препаратов; из них с лечебным значением.



амидогруппы способен замещаться металлом с образованием растворимых в воде металлических солей (VI) (см. часть I, Ацилирование, § 6):



Все сульфаниламидные препараты обладают избирательным подавляющим действием на развитие различных видов кокков (бактерий, вызывающих инфекционные воспалительные состояния). В этом отношении они подобно антималярийным средствам отличаются от ранее рассмотренных антисептических препаратов, убивающих всякую живую клетку, с которой соприкасаются.

Кроме того, сульфаниламидные препараты обладают значительной терапевтической широтой (см. Введение, § 2), т. е. для них отношение токсичной для организма дозы к лечебной  $\left(\frac{T}{C}\right)$  достаточно велико, причем для отдельных препаратов это отношение меняется в зависимости от характера амидного остатка.

Что касается единообразного лечебного действия различных сульфаниламидных препаратов, то оно объясняется тем, что для поддержания жизнедеятельности бактерий необходимо присутствие пара-аминобензойной кислоты (III), представляющей для них жизненный фактор. Все сульфаниламидные препараты структурно близки пара-аминобензойной кислоте и вследствие этого также усваиваются бактериями. Однако сульфаниламиды не способны участвовать в биохимическом (ферментативном) процессе микробных клеток, чем подавляют их развитие и, влияя на центральную нервную систему больного, дают возможность организму мобилизовать свой защитный механизм и подавить инфекцию.

По этой же причине одновременное применение местных анестетиков (анестезина, новокаина и т. п.)—производных пара-аминобензойной кислоты—действует антагонистически и подавляет лечебный эффект сульфаниламидных препаратов.

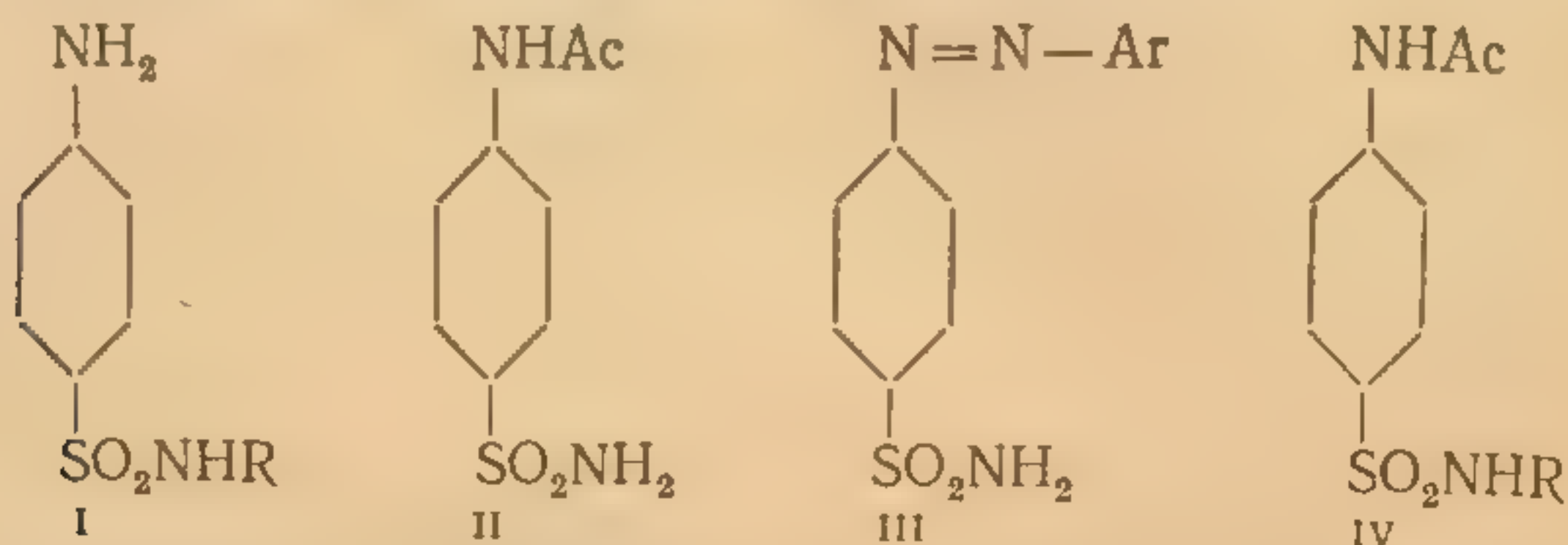
Сульфаниламид около 40 лет назад изготовлялся как полупродукт для производства азокрасителей. Только в 1934 г. один из этих красителей, а именно красный стрептоцид, стали применять в качестве лекарственного препарата, но лишь значительно позднее были обнаружены лечебные свойства самого сульфаниламида.

У нас в СССР первые работы по синтезу и изучению сульфаниламидных препаратов были предприняты О. Ю. Магидсоном и М. В. Рубцовым в 1935 г. Первый синтез сульфидина был осуществлен в 1938 г. И. Я. Поставским.

В связи с исключительными успехами сульфаниламидотерапии в настоящее время синтезировано несколько тысяч различных сульфаниламидных препаратов; из них с лечебной целью применяется довольно ограниченное число.



§ 2. Классификация сульфаниламидных препаратов. Наиболее важные сульфаниламидные препараты можно классифицировать по их строению, исходя из строения сульфаниламида:



Таким образом, сульфаниламидные препараты могут быть отнесены к одной из следующих групп.

1. Препараты, в которых замещен один из водородных атомов амидогруппы.

2. Препараты, в которых один из водородных атомов аминогруппы замещен кислотным остатком, т. е. у которых аминогруппа ацилирована.

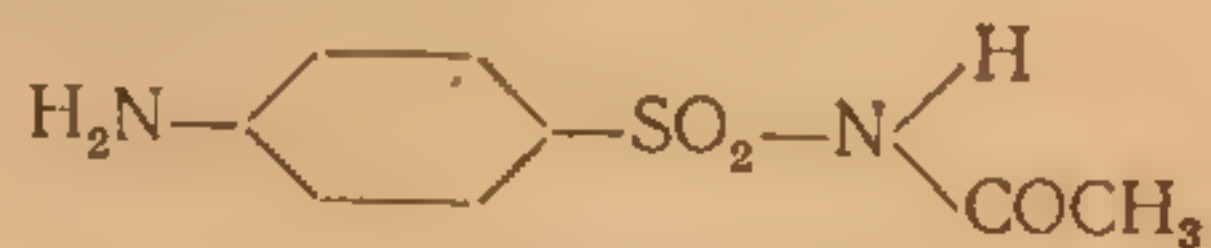
3. Препараты, в которых замещены оба атома водорода аминогруппы путем превращения ее диазотированием и азосочетанием в азогруппу с образованием азокрасителя.

4. Препараты, в которых замещены по одному из водородных атомов амидо- и аминогруппы, т. е. препараты, соединяющие признаки первой и второй группы.

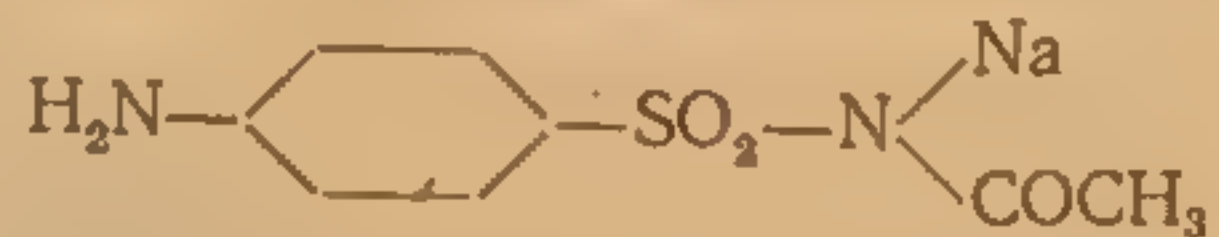
Основными являются препараты первой группы, которые различаются между собой амидным остатком  $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$  того или иного амина  $\text{R}-\text{NH}_2$ .

Наиболее важные препараты этой группы приведены в табл. 4 на стр. 355.

К этой же группе относятся и диациламины, т. е. препараты, в которых один из водородных атомов амидогруппы замещен ацилом, причем второй атом водорода может быть замещен металлом (см. часть I, Ацилирование, § 6). Представителями диациламинов являются: сульфанилацетамид, называемый сульфацилом или альбуцидом:



и сульфацил-натрий, легко растворимый в воде:



Представители второй группы очень немногочисленны, так как наличие ацилированной аминогруппы обычно сильно снижает или даже вовсе уничтожает лечебное действие сульфаниламидного соединения.

Сюда относится так называемый растворимый стрептоцид, или сульфамид № 30, в аминогруппу которого введен остаток формальдегидбисульфита (см. часть I, Ацилирование, § 3):

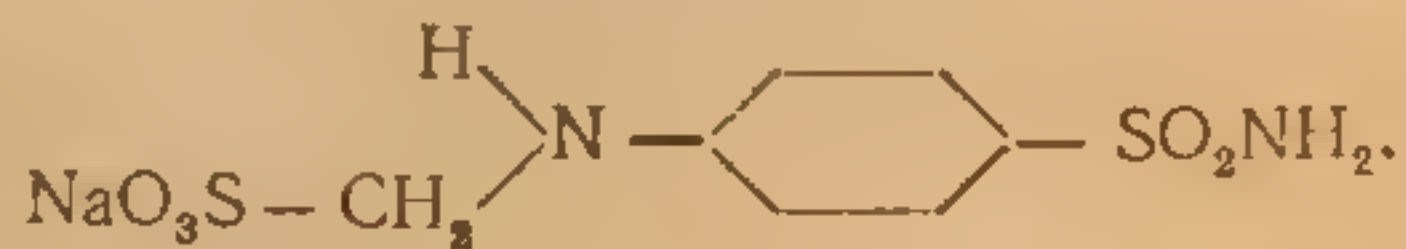


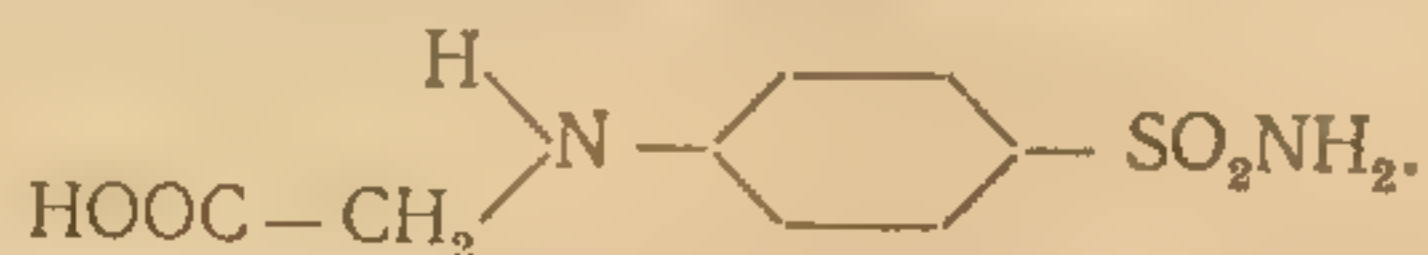


Таблица 4

Название препарата	Амидный остаток $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{R} \end{array}$	Название амина
Белый стрептоцид	$-\text{NH}_2$	Аммиак
Сульцимид	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C}\equiv\text{N} \end{array}$	Цианамид
Сульгин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array} \end{array}$	Гуанидин
Дисульфан	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2 \end{array}$	Сульфаниламид
Сульфидин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$	2-аминопиридин
Норсульфазол	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C}_3\text{H}_3\text{NS} \end{array}$	2-аминотиазол
Сульфазол	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C}_3\text{H}_3\text{NS}-\text{CH}_3 \end{array}$	3-метил-2-аминотиазол
Сульфазин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2 \end{array}$	2-аминопиримидин
Сульфадимезин	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	4,6-диметил-2-аминопиримидин

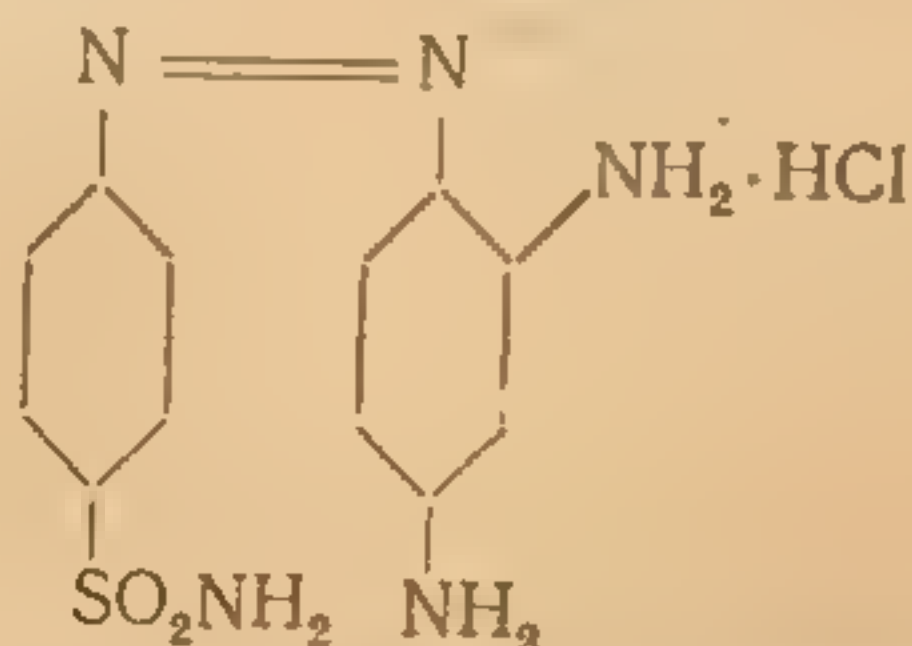


В эту же группу входит и сульфалицин, аминогруппа которого образована аминоксусной кислотой, или глицином:



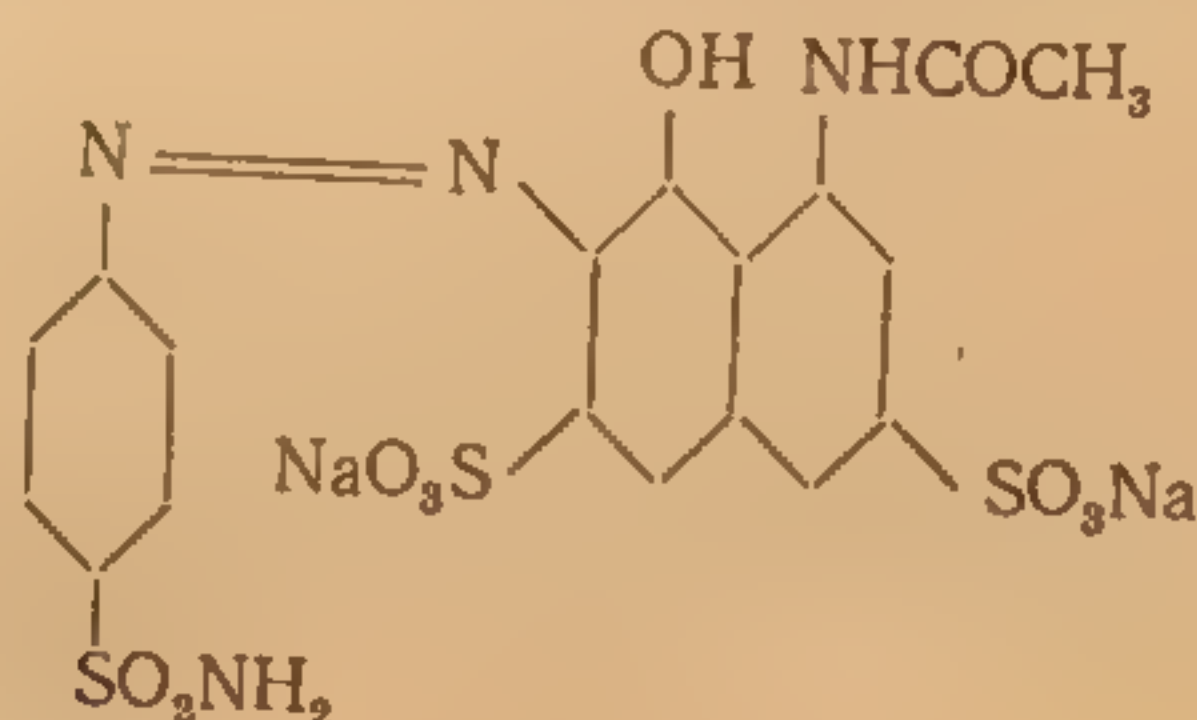
Третью группу составляют азокрасители, получаемые сочетанием диазосульфаниламида с тем или иным компонентом.

Сюда в первую очередь относится красный стрептоцид—солянокислая соль сульфамидодиаминоазобензола строения:

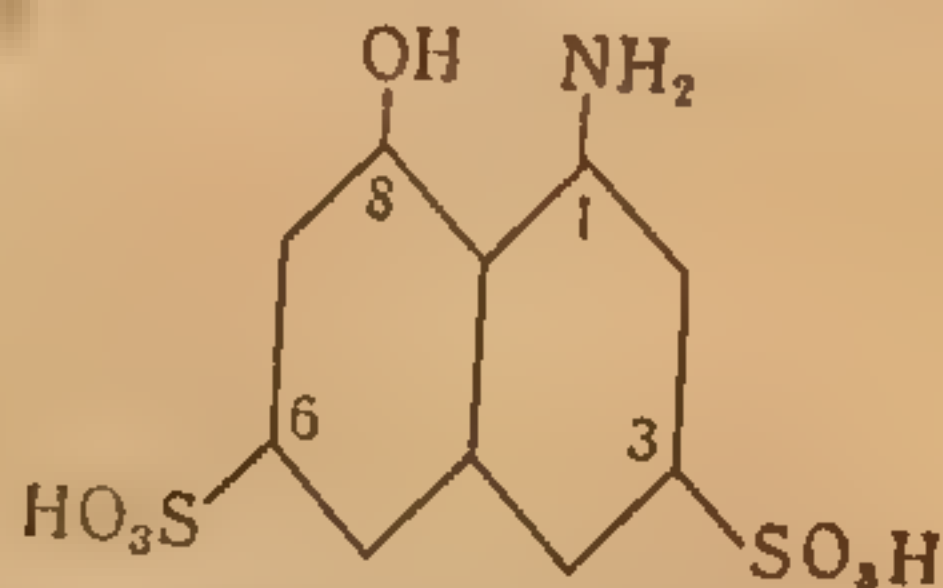


Красный стрептоцид получается азосочетанием диазосульфаниламида с мета-фенилендиамином в слабокислой среде (см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 4).

Оригинальным советским препаратом этого же типа является полученный О. Ю. Магидсоном и М. В. Рубцовым красный растворимый стрептоцид, представляющий собой динатриевую соль сульфамидофенилазоацетаминокси-нафталиндисульфокислоты строения:



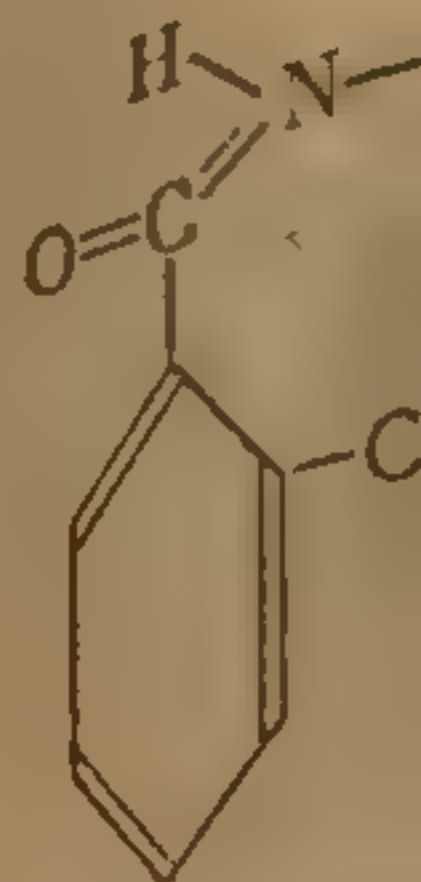
Он получается сочетанием диазосульфаниламида с ацетилированной 1,8-аминонафтол-3,6-дисульфокислотой (Аш-кислотой)



в слабощелочной среде (в этих условиях ориентирующее влияние при азосочетаниях оказывает гидроксильная группа).

Представителем сульфаниламидных препаратов четвертой группы, т. е. с заместителями при обоих атомах азота и в амино- и в амидогруппах,

...фталазол, в котором  
...аминогруппа ацилиро



§ 3. Общая схема синтеза сульфаниламидных препаратов.

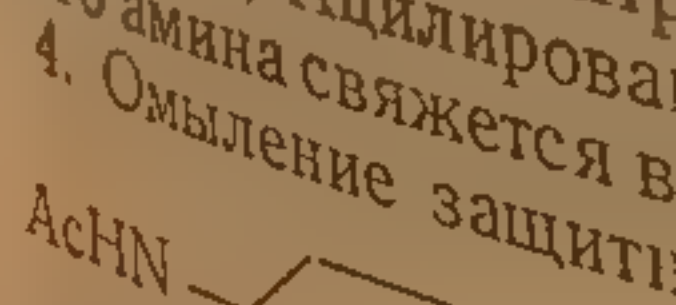
1. Получение хлорангидрида сульфамидоуксусной кислоты и ее совершенно необходим



2. Получение амина Б... ставляет наиболее сложную...  
3. «Конденсация» хлорангидрида с вышеуказанным амином...



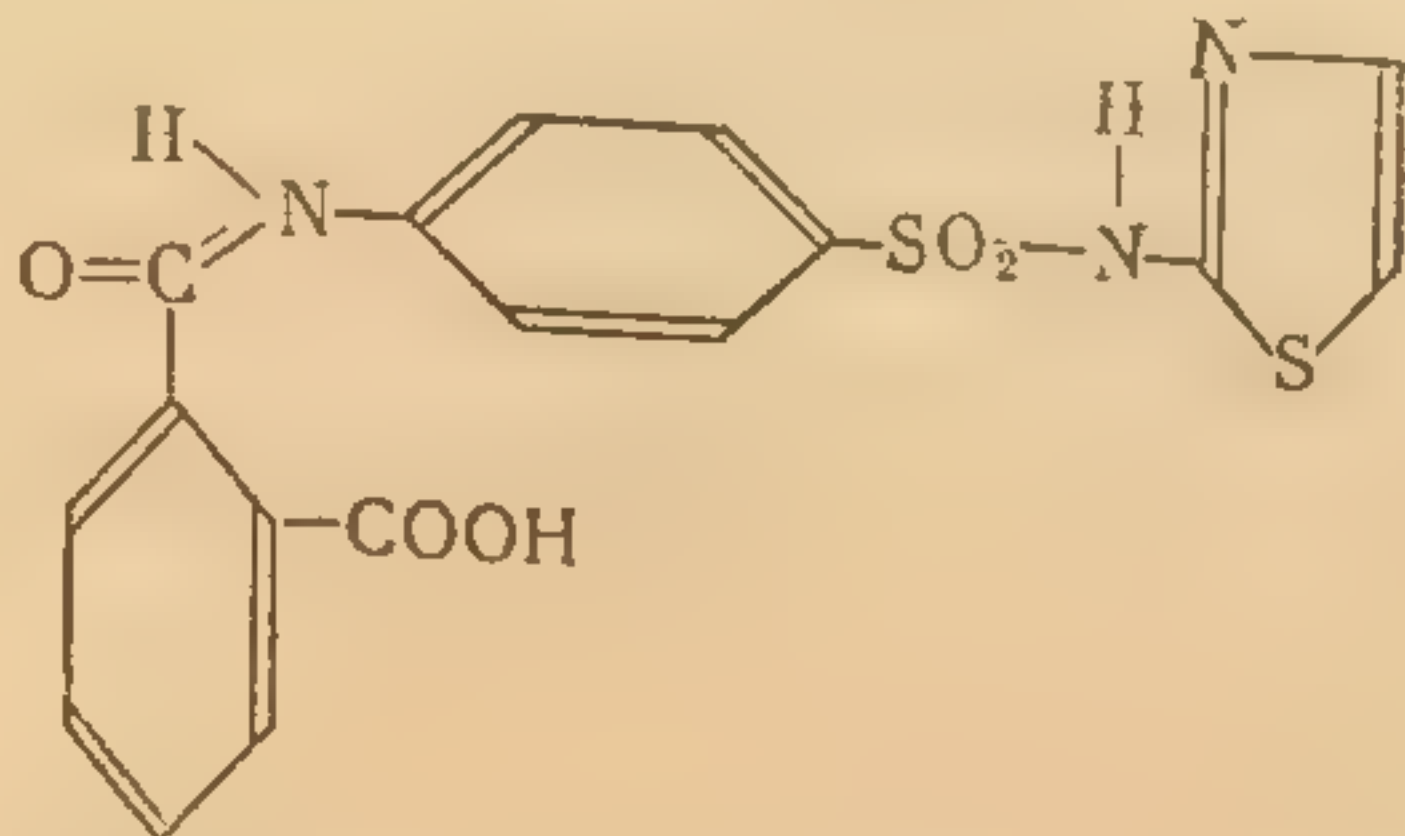
Эту реакцию обычно проводят в присутствии амина для нейтрализации (см. часть I, Ацилирование). Взятого амина свяжется в...



Гидролиз ацильной группы ацилированных сульфаниламидов освобождает от всякого терапевтического

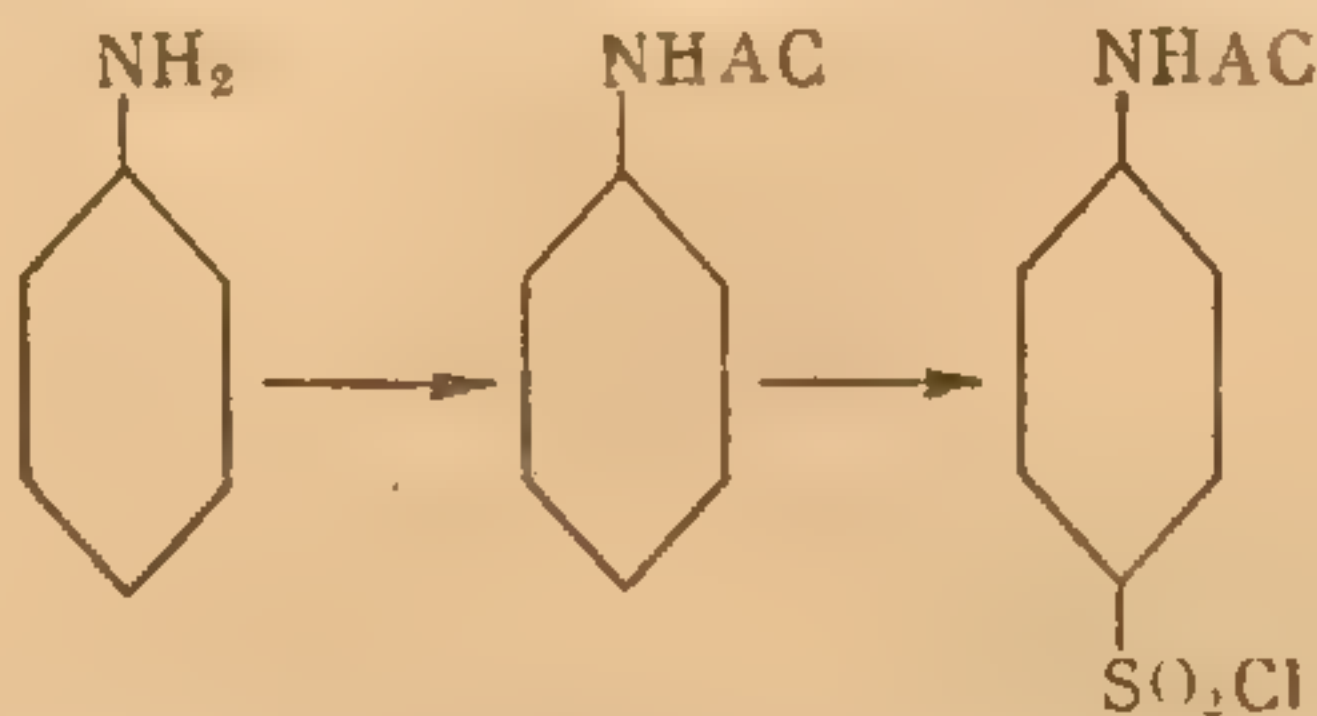


является фталазол, в котором амидогруппа образована остатком аминотиазола, а аминогруппа ацилирована фталевой кислотой:



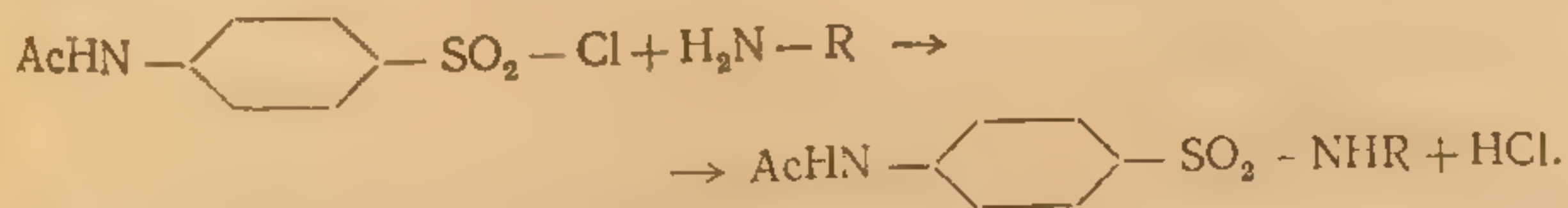
§ 3. Общая схема синтеза сульфаниламидных препаратов. Общий метод синтеза сульфаниламидных препаратов состоит из следующих типовых стадий.

1. Получение хлорангидрида ацилсульфаниловой кислоты действием хлорсульфоновой кислоты на ацилированный анилин (защита аминогруппы здесь совершенно необходима, см. часть I, Ацилирование, § 3):



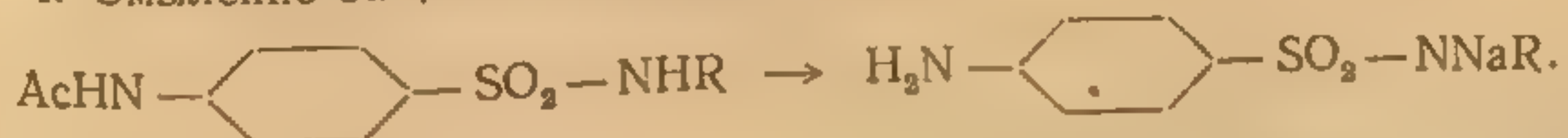
2. Получение амина  $R-NH_2$ , что для гетероциклических аминов представляет наиболее сложную стадию синтеза.

3. «Конденсация» хлорангидрида ацилированной сульфаниловой кислоты с вышеуказанным амином, являющаяся реакцией ацилирования аминогруппы:



Эту реакцию обычно проводят в слабощелочной среде или в среде третичного амина для нейтрализации выделяющегося хлористого водорода (см. часть I, Ацилирование, § 6), так как в противном случае половина взятого амина свяжется в виде солянокислой соли и не будет ацилироваться.

4. Омыление защитной ацильной группы:

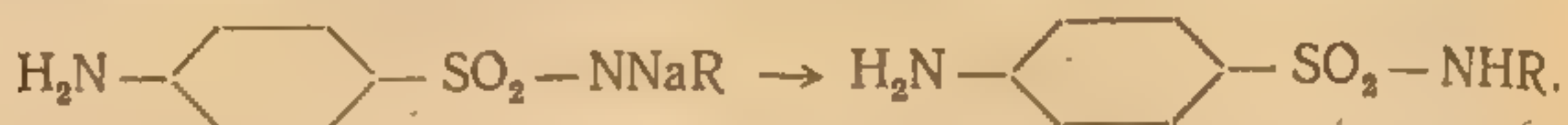


Гидролиз ацильной группы совершенно необходим ввиду того, что ацилированные сульфаниламидные соединения, как правило, лишены почти всякого терапевтического эффекта. Омыление обычно производят щелочью,



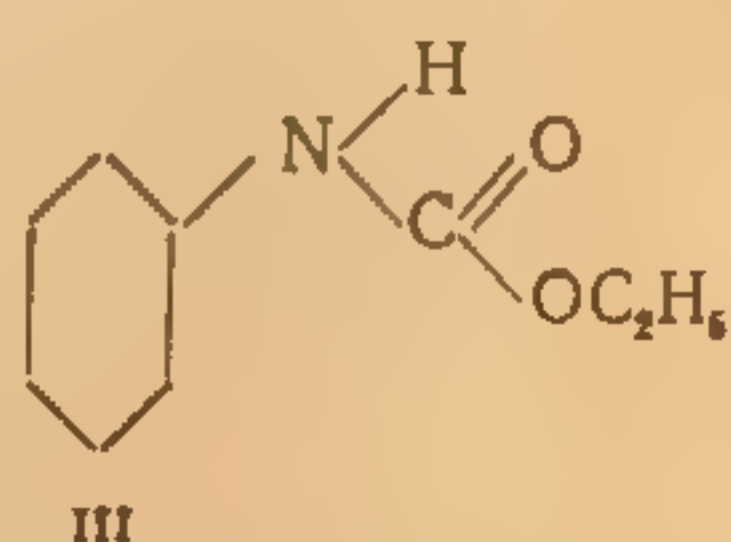
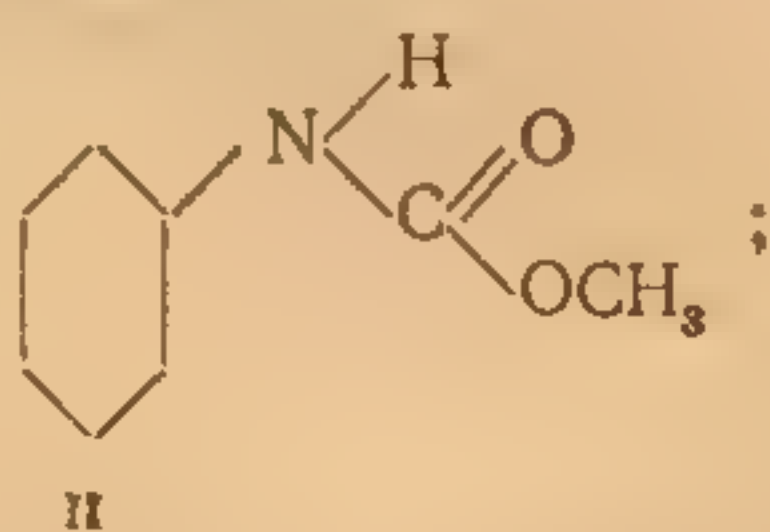
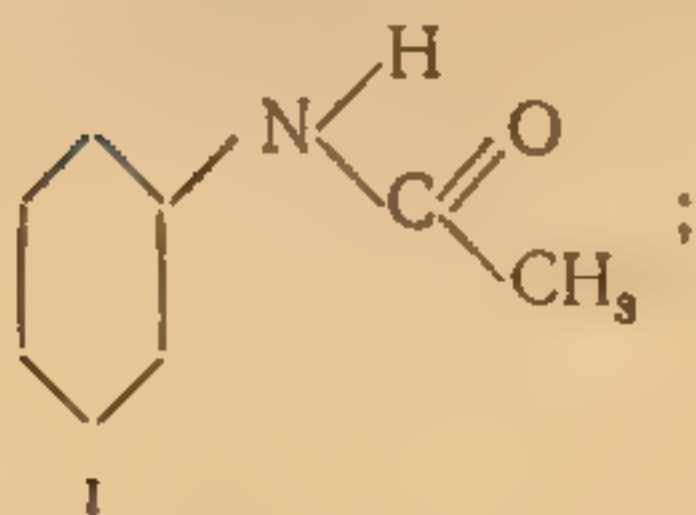
не затрагивающей сульфамидной группы (см. часть I, Сульфирование, § 4, и Ацилирование, § 6), поэтому омыленный продукт получается в виде растворимой натриевой соли амида.

5. Выделение и очистка технического продукта:



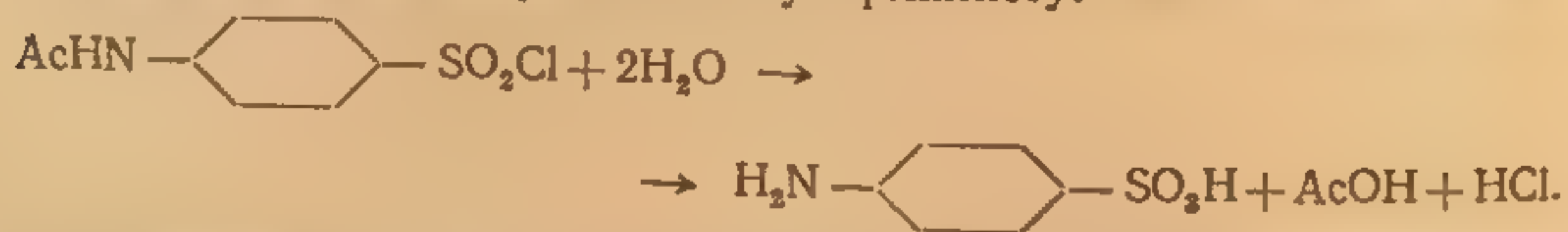
Таким образом, общим для производства всех сульфаниламидных препаратов исходным полупродуктом является хлорангидрид ацилированной сульфаниловой кислоты и первым процессом его получения—ацилирование анилина, имеющее своей целью защиту аминогруппы от воздействия хлорсульфоновой кислоты.

В качестве вводимого ацила наиболее часто применяется ацетил, карбометоксил или карбэтоксил (остатки метилового или этилового эфиров угольной кислоты), причем образуется ацетаниlid (I), карбометоксаниlid (II) или карбэтоксаниlid (III); два последних называются еще соответственно метил- или этилфенилуретиланом. (Получение этих полупродуктов см. часть I, Ацилирование, § 6.)

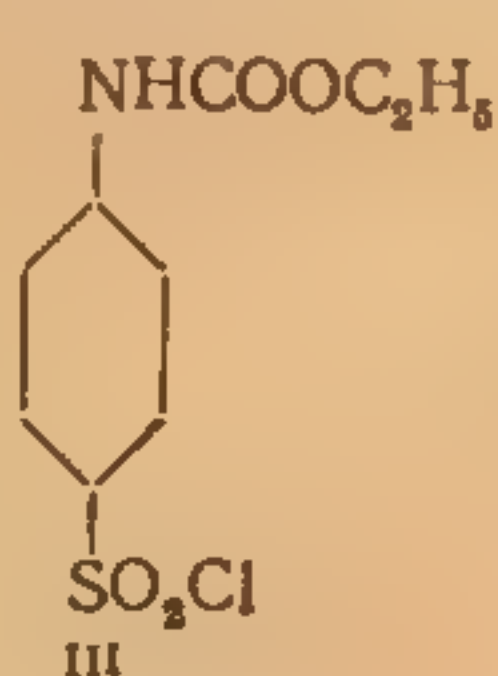
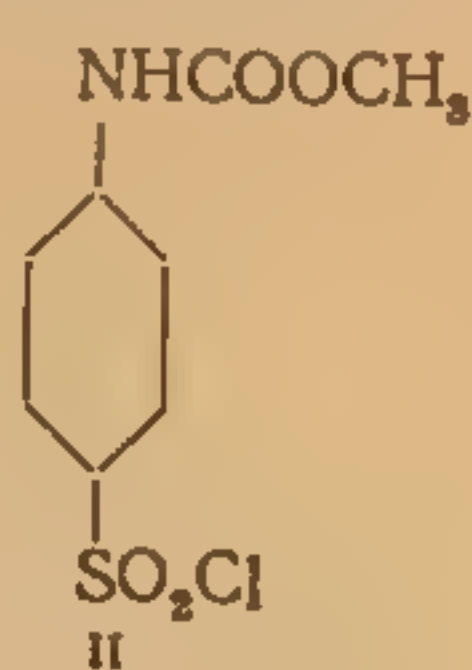


Хлорсульфирование ацилированного анилина по своему технологическому оформлению принципиально не отличается от получения хлорангидрида бензолсульфокислоты (см. часть I, Сульфирование, § 8).

Хлорангидриды ацилированной сульфаниловой кислоты (или, сокращенно, сульфохлориды), получаемые после разложения реакционной массы водой,—твердые кристаллические вещества. Их отфильтровывают и тщательно отмывают от кислоты, так как при хранении кислый сульфохлорид омыляется, превращаясь в сульфокислоту:



Применительно к приведенным выше анилидам соответствующие сульфохлориды называются: хлорангидрид ацетилсульфаниловой кислоты (I), хлорангидрид карбометоксисульфаниловой кислоты (II) или хлорангидрид карбэтоксисульфаниловой кислоты (III):



...следующих полупродуктов...  
...время в связи с...  
...препаратов выра...  
...специализированных...  
...сульфаниламид...  
...стабилизируют на...  
...поваренно...  
...отдельных случаев...  
...первой стадии произво...  
...чаще применяется...  
...сульфаниламидных...  
...синтез гетероцикл...  
...поступающ...  
...полупродукта.  
§ 4. Белый стрептоцид и...  
сульфаниламид, представляет с...

бензолсульфокислоты, и сод...  
является аминогруппой и соо...  
аминогруппой, один атом во...  
ствами. Как следует из излож...  
член ряда сульфаниламидны...  
Белый стрепто...  
ватого вкуса, слабо раство...  
в кипящей воде, в спирте...  
Образует растворимые соли...  
гр.ппа легко диазотируется...  
ния как белого стрептоцида...  
(также и при медицинских...  
парата в крови).  
Аминогруппа молекулы...  
пестому вторая стадия об...  
водство ведется по схеме:

$$\text{CH}_3\text{OSOHN}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2\text{Cl} \rightarrow \text{CH}_3\text{OSOHN}-\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle-\text{SO}_2\text{NH}_2$$

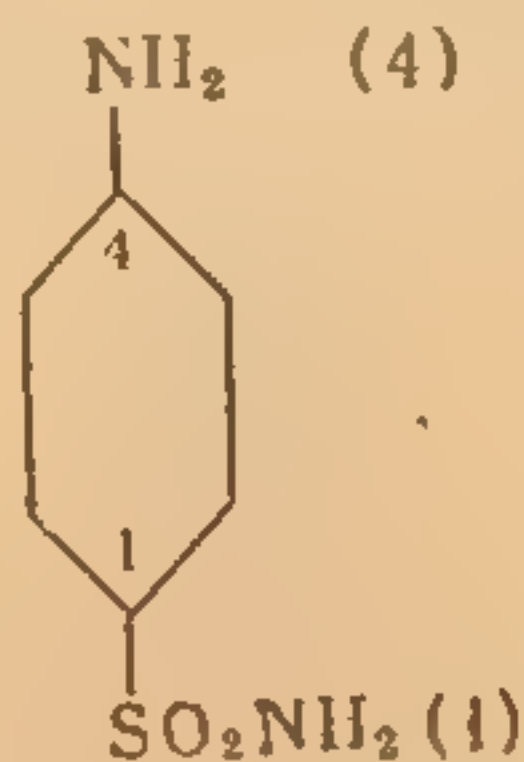


Два последних полупродукта можно еще назвать пара-уретиланбензол-сульфохлоридами.

В настоящее время в связи с широкими масштабами производства сульфаниламидных препаратов выработка этих общих полупродуктов производится на специализированных предприятиях, и хлорангидриды поступают на химико-фармацевтические заводы уже в качестве сырья для производства тех или иных сульфаниламидных лекарственных соединений. При этом сульфохлорид стабилизируют на месте производства промывкой содовым раствором, насыщенным поваренной солью (для уменьшения гидролиза соды).

Однако в отдельных случаях (например, при производстве белого стрептоцида) первой стадией производства является хлорсульфирование анилида (наиболее часто применяется карбометоксианилид). При получении более сложных сульфаниламидных препаратов обычно первой стадией производства служит синтез гетероциклического амина, который затем ацилируется сульфохлоридом, поступающим на производство в сухом виде в качестве готового полупродукта.

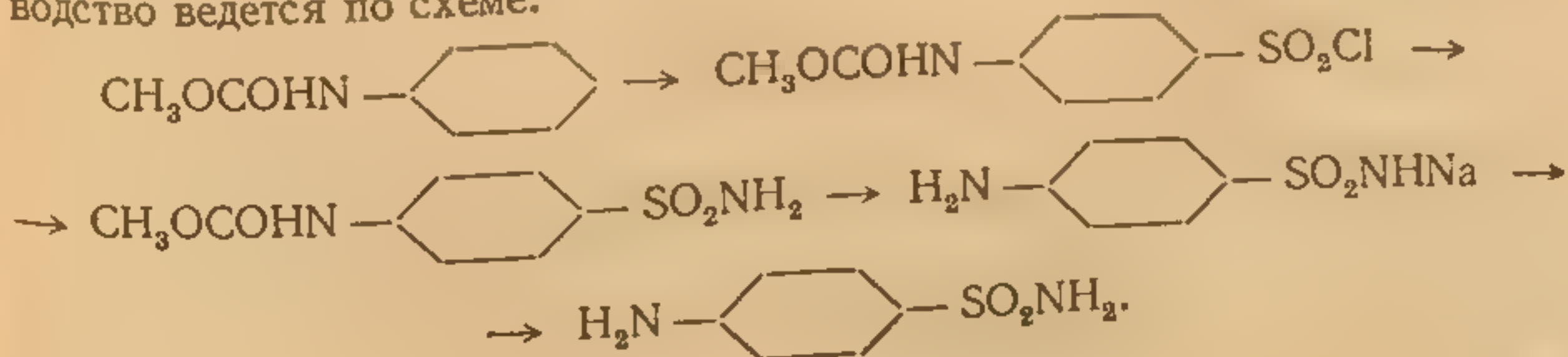
§ 4. Белый стрептоцид и его производство. Белый стрептоцид, или сульфаниламид, представляет собой амид сульфаниловой, или пара-амино-



бензолсульфокислоты, и содержит две группы  $\text{NH}_2$ ; из них одна (4) является аминогруппой и сообщает ему основные свойства, а другая (1)—амидогруппой, один атом водорода которой обладает кислотными свойствами. Как следует из изложенного выше, белый стрептоцид—это первый член ряда сульфаниламидных препаратов.

Белый стрептоцид (ГФVIII, 576)—белый порошок горьковатого вкуса, слабо растворимый в холодной воде, хорошо растворимый в кипящей воде, в спирте и ацетоне. Температура плавления  $164-167^\circ$ . Образует растворимые соли как с кислотами, так и со щелочами. Аминогруппа легко диазотируется, чем пользуются для аналитического определения как белого стрептоцида, так и всех остальных препаратов этого ряда (также и при медицинских анализах для определения концентрации препарата в крови).

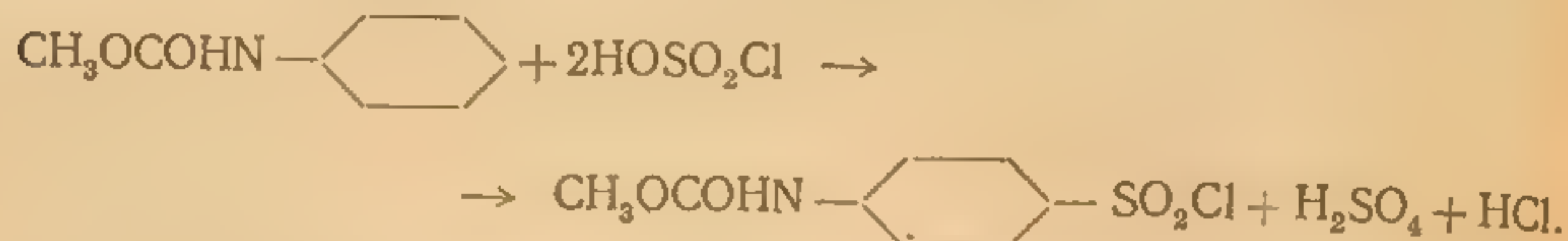
Амидогруппа молекулы белого стрептоцида является остатком аммиака, поэтому вторая стадия общего метода синтеза для него отпадает и производство ведется по схеме:





Таким образом, сырьем для производства белого стрептоцида служит карбометоксианилид.

Реакция хлорсульфирования идет по уравнению (см. часть I, Сульфирование, § 8):



Ее проводят в стальном сульфураторе с рубашкой и мощной пропеллерной мешалкой, в который предварительно загружают хлорсульфоновую кислоту, а затем постепенно при работающей мешалке сливают из мерника расплавленный фенилуретилан. Весовое соотношение прибавляемого фенилуретилана к хлорсульфоновой кислоте около 1 : 4, т. е. соответствует примерно троекратному избытку хлорсульфоновой кислоты против теоретического количества.

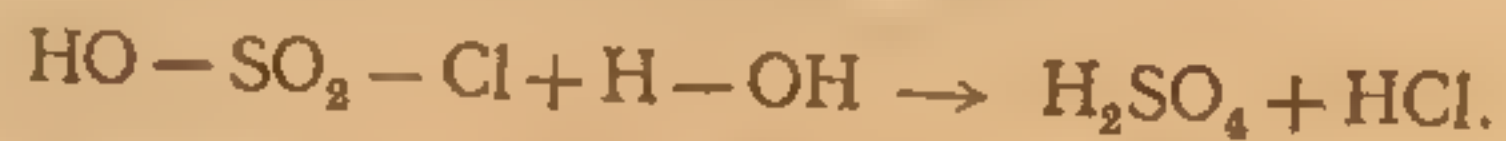
Во все время прибавления фенилуретилана в аппарате помощью водяного охлаждения поддерживают температуру 33—35°.

Фенилуретилан предварительно расплавляют (температура плавления 45,5°) в стальном плавителе с паровым обогревом и до переадавливания в мерник нагревают до 70—75°.

Выделяющийся в результате реакции хлорсульфирования хлористый водород поглощают водой в абсорбционной колонне, причем образуется 27—28% соляная кислота.

По окончании прибавления фенилуретилана температуру реакционной массы повышают паровым обогревом до 40° и дают при этой температуре двухчасовую выдержку.

Затем аппарат охлаждают до 20—25° и содержимое его переадавливают в сборник, из которого сульфомассу постепенно спускают в аппарат для разложения («разлагатель») избытка непрореагировавшей хлорсульфоновой кислоты, которое происходит по реакции:



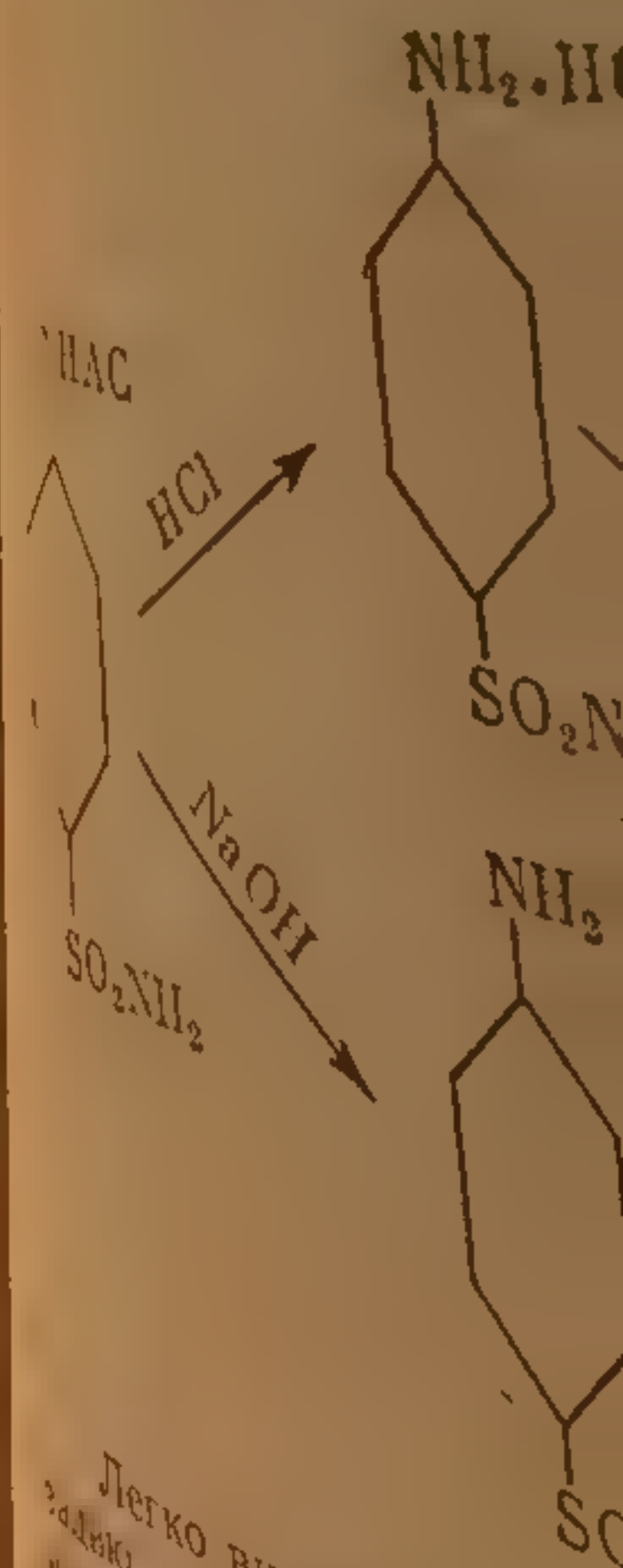
Разлагатель—футерованный кислотоупорными плитками аппарат с оцинкованной мешалкой. В него непрерывно подают сульфомассу из сборника и воду из водопровода, причем скорость подачи обоих реагентов регулируют таким образом, чтобы температура непрерывно вытекающей из разлагателя суспензии сульфохлорида была не выше 20—25°.

Выделяющийся при разложении хлорсульфоновой кислоты хлористый водород направляют из разлагателя в поглотительную колонну, а вытекающая из разлагателя суспензия сульфохлорида поступает на футерованный нутч-фильтр с фильтрующей поверхностью из пористых керамических плиток.

Отфильтрованный влажный сульфохлорид представляет собой пастообразную массу серого цвета (очищенный перекристаллизацией из дихлорэтана хлорангидрид карбометоксисульфаниловой кислоты—бесцветные кристаллы с температурой плавления 114°).

Пасту сульфохлорида тщательно отмывают водой от кислот, после чего ее можно непосредственно применять для следующей стадии производства белого стрептоцида.

Для хранения или транспортировки на другие заводы сульфохлорид обрабатывают содой в насыщенном поваренной солью растворе и сушат.



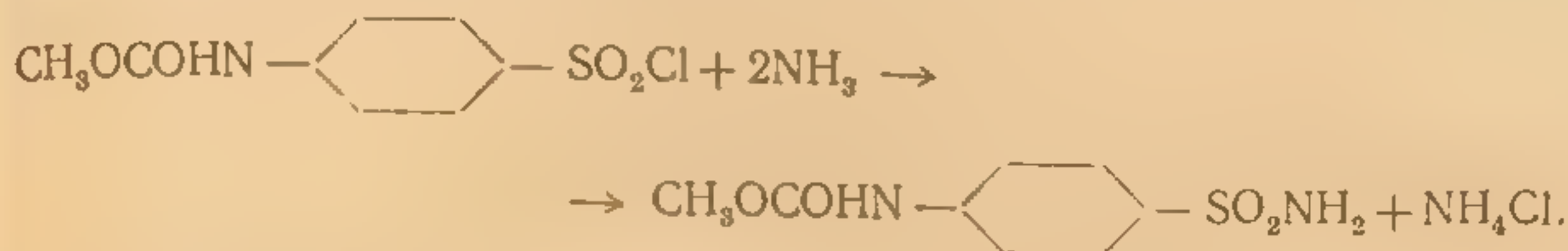
Легко видеть, что для  
раствора, иначе процесс пойд  
стрелками, с раство  
Технологически удобн  
продукта обменны  
аммония (поскол



Следующую стадию производства—амидирование—проводят в стальном аппарате с рубашкой и мешалкой в водной среде путем размешивания пасты сульфохлорида с аммиачной водой при легком нагревании (до 50°).

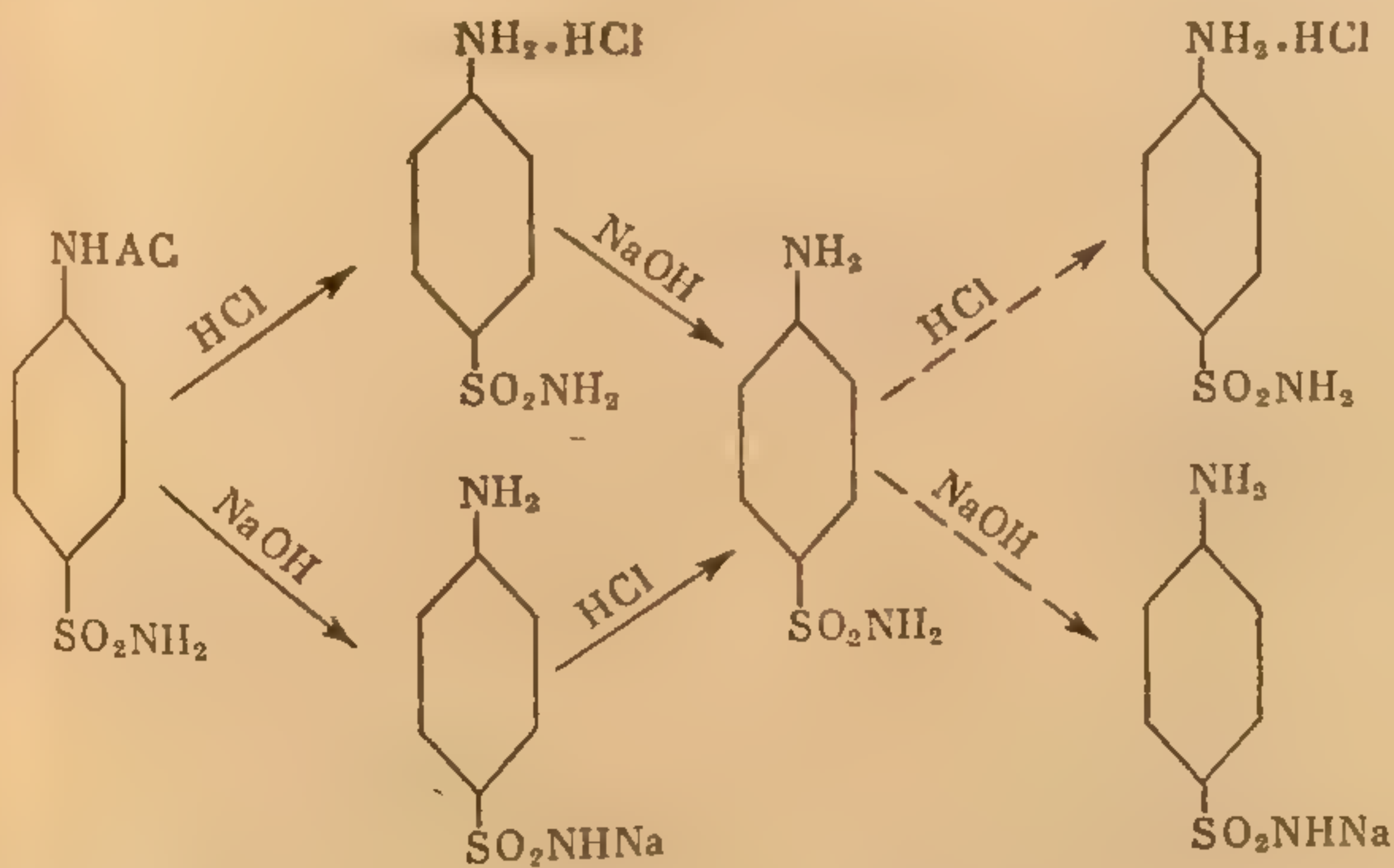
Для связывания образующегося хлористого водорода аммиак загружают в избытке.

Реакция протекает по уравнению:



После двухчасовой выдержки, в конце которой должен сохраняться запах аммиака, реакцию массу охлаждают до 20° и образовавшийся пара-уретиланбензолсульфамид, называемый просто амидом, отфильтровывают и промывают водой до полного удаления хлористого аммония.

Омыление (гидролиз) ацильной группы можно производить нагреванием либо с кислотой, либо со щелочью; в обоих случаях омыленный продукт получится в виде соответствующей соли и для его выделения требуется произвести или подщелачивание, или подкисление, согласно схеме:



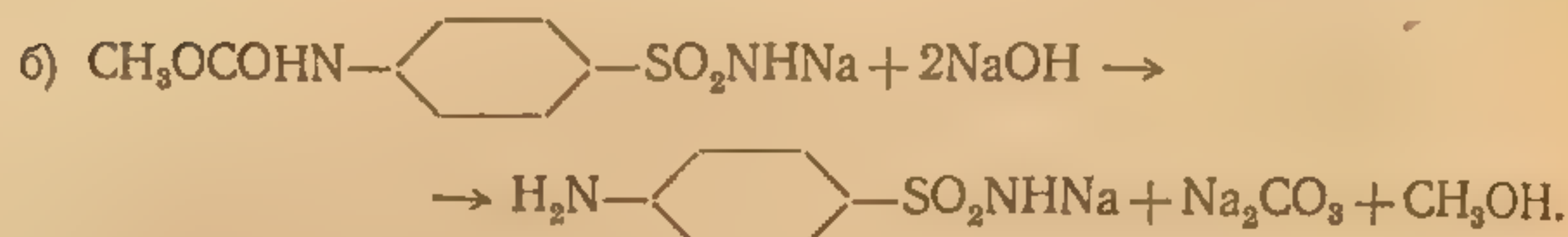
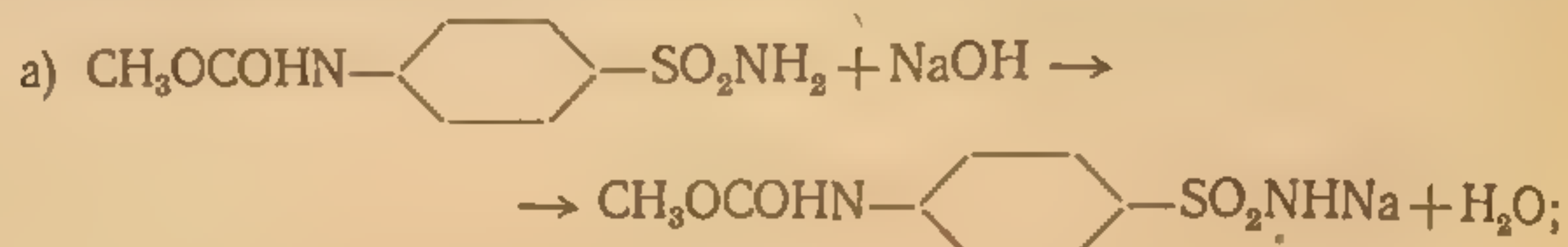
Легко видеть, что для выделения необходимо вести точную нейтрализацию, иначе процесс пойдет дальше по направлению, указанному пунктирными стрелками, с растворением продукта в виде соответствующей соли.

Технологически удобнее вести омыление щелочью с последующим выделением продукта обменным разложением натриевой соли при помощи хлористого аммония (поскольку кислый атом водорода амидогруппы обычно

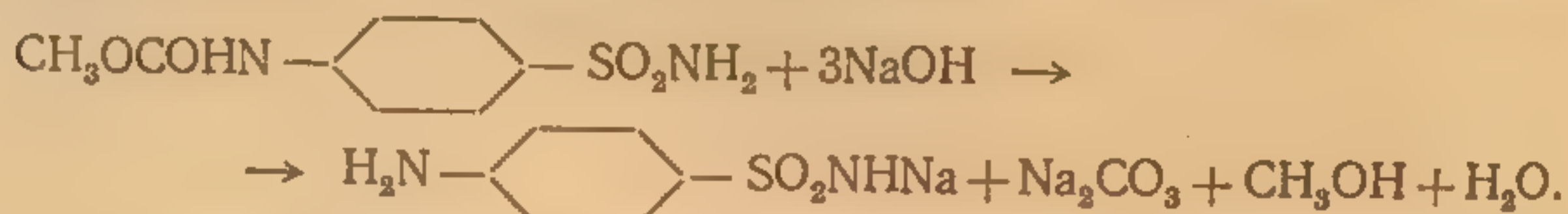


с аммиаком не реагирует), что позволяет обе реакции проводить в обыкновенном стальном аппарате. Кроме того, омыление щелочью исключает возможность гидролиза сульфамидной группы (см. часть I, Ацилирование, § 6).

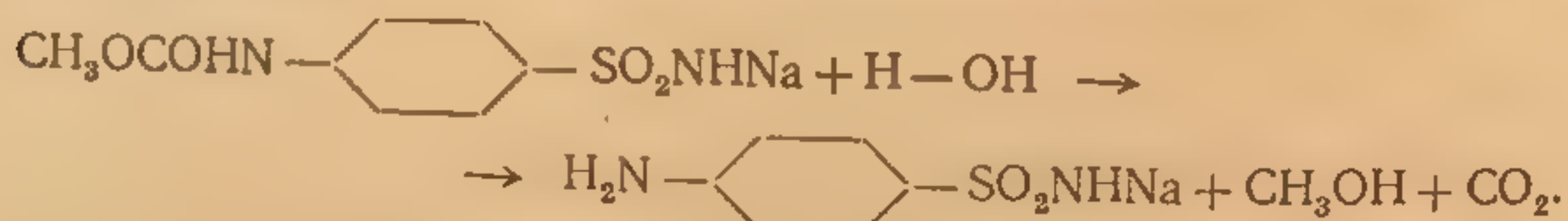
Реакцию процесса омыления можно представить идущей с тремя молями едкого натра в две фазы:



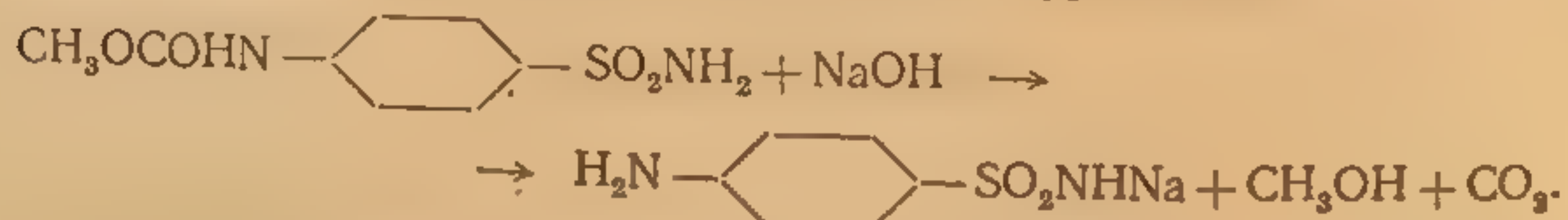
Общее уравнение процесса омыления выразится тогда следующим образом:



Практически омыление ведут 10% раствором едкого натра, взятым из расчета лишь 1,5 моля на 1 моль омыляемого продукта, при температуре 110° и давлении в аппарате около 1,5 атм. Омыление тогда протекает за счет воды в присутствии небольшого избытка щелочи, и вторая фаза идет по уравнению:

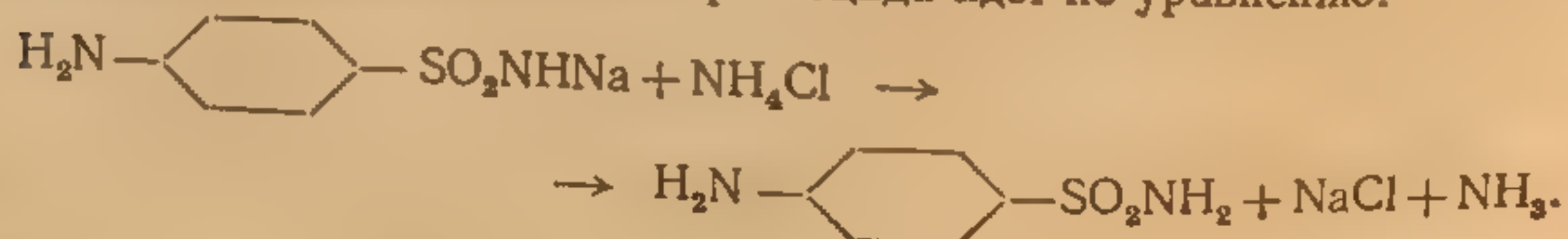


Весь процесс гидролиза выражается здесь уравнением:

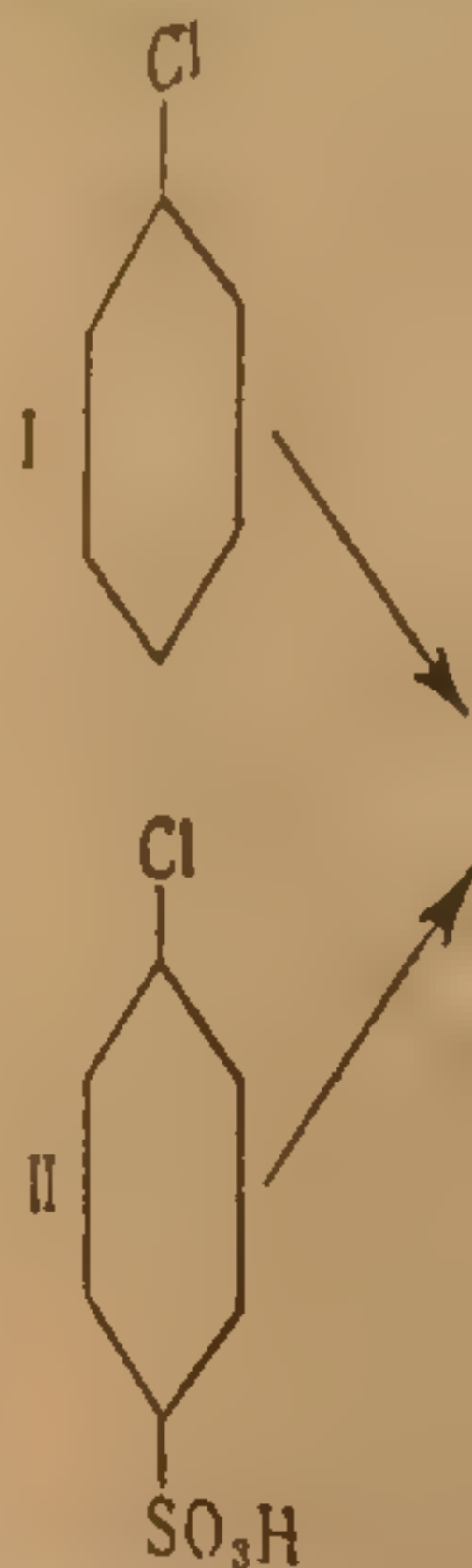


После пятичасовой выдержки омыление заканчивается, избыточную щелочность нейтрализуют соляной кислотой, к реакционной массе добавляют активированный уголь и немного гидросульфита ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) и передавливают ее через друк-фильтр в выделитель, куда к горячему раствору при размешивании приливают концентрированный раствор хлористого аммония.

Реакция выделения белого стрептоцида идет по уравнению:



После складывания  
затем стампуют на центр  
используя реакцию  
Белый стрептоцид  
фасуют и анализируют.  
Большие экономиче  
стрептоцида из хлорбе  
по схеме:

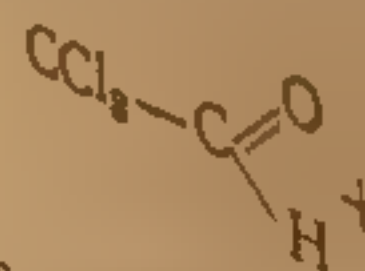


Пара-хлорбензолсуль  
новой кислоты на х  
получение хлорбензол  
каких-либо особенност  
затрагивается.

Только аммонолиз (с  
нения специальной непр  
создания давления в  
сы в 200°.

Процесс проводится  
полученный сульфанил  
солей.

1 Пара-хлорбензолсу  
парата «ДДТ» (дихлордиф  
хлорбензола с хлоралом



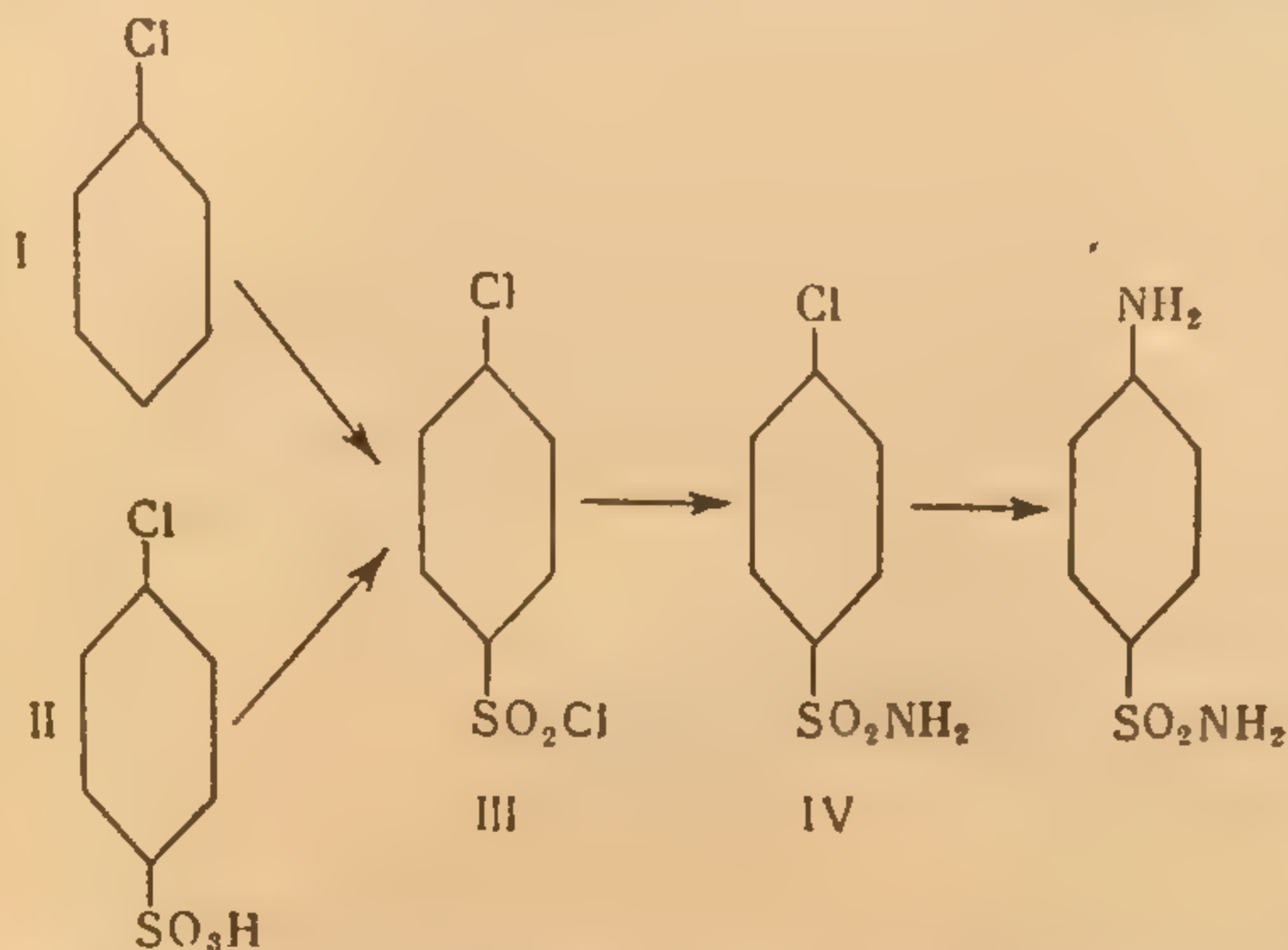
Побочная реакция образо



После охлаждения реакционную массу фильтруют на нутч-филтре, затем отжимают на центрифуге, где промывают дистиллированной водой до исчезновения реакции на хлор-ион.

Белый стрептоцид сушат при 85—90°, размалывают, просеивают, фасуют и анализируют.

Большие экономические перспективы имеет метод производства белого стрептоцида из хлорбензола (I) или пара-хлорбензолсульфокислоты (II) по схеме:

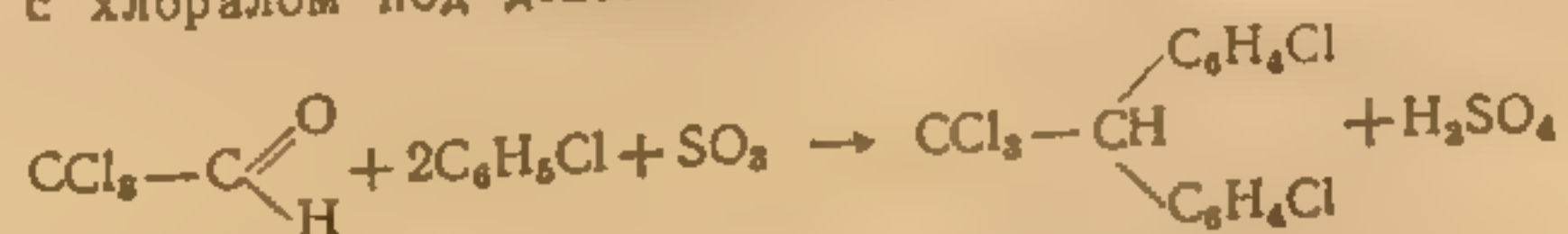


Пара-хлорбензолсульфохлорид (III) получается действием хлорсульфоновой кислоты на хлорбензол или пара-хлорбензолсульфокислоту<sup>1</sup>; получение хлорбензолсульфамида (IV) также не представляет каких-либо особенностей, поскольку атом хлора в ядре при этом не затрагивается.

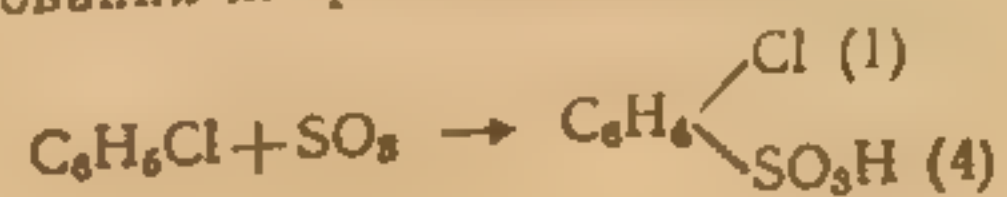
Только аммонолиз (см. часть I, Восстановление, § 8) требует применения специальной непрерывно действующей аппаратуры (трубчатки) для создания давления в 80 атм. при температуре реакционной массы в 200°.

Процесс проводится в присутствии закиси меди как катализатора; полученный сульфаниламид требует специальной очистки от медных солей.

<sup>1</sup> Пара-хлорбензолсульфокислота—отход производства инсектицидного препарата «ДДТ» (дихлордифенилтрихлорметилметана), получаемого при конденсации хлорбензола с хлоралом под действием олеума:

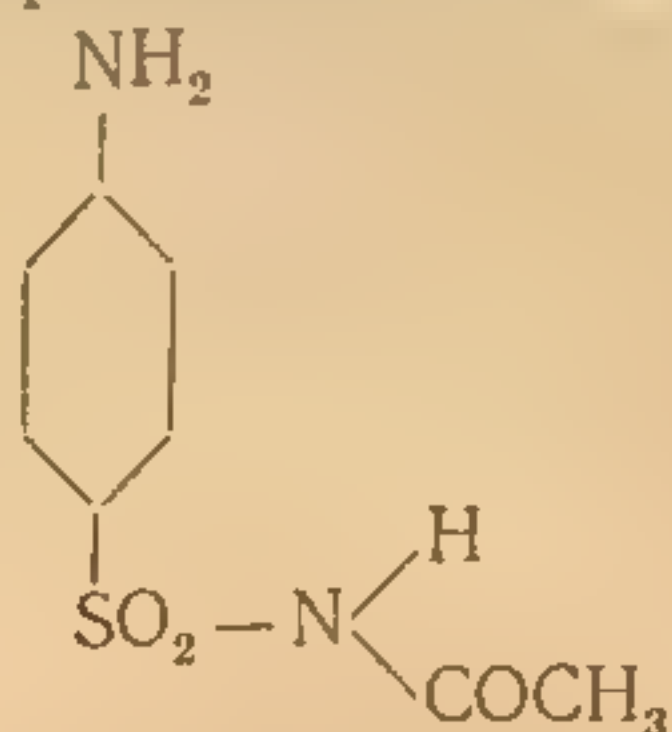


Побочная реакция образования хлорбензолсульфокислоты:





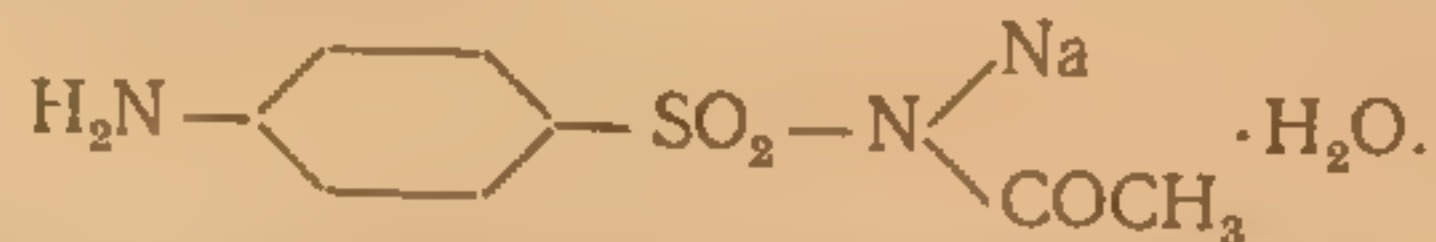
§ 5. Сульфацил и его производство. Сульфацил (альбуцид), или сульфанилацетамид, является простейшим производным белого стрептоцида



и по строению представляет собой диацетамин, а именно аммиак, ацилированный сульфаниловой и уксусной кислотами (см. часть I, Ацилирование, § 6).

Сульфацил (ГФVIII, 583)—белый кристаллический порошок, мало растворим в холодной воде, хорошо растворим в горячей. Температура плавления 178—181°. Водные растворы имеют кислую реакцию. Сульфацил хорошо растворим в органических жидкостях (спирте и ацетоне) и в водных растворах кислот и щелочей (в том числе и в аммиачной воде) с образованием соответствующих солей. Применяется сульфацил и как наружное средство в виде порошков или мази (для обезвреживания ран), и как внутреннее.

Растворимый сульфацил, или сульфацил-натрий (ГФVIII, 584),—натриевая соль сульфацила. Кристаллизуется с одной молекулой воды и имеет строение:



Сульфацил-натрий отличается хорошей растворимостью в воде (до 40%), 10% раствор имеет pH=8—9, что позволяет применять его для инъекций и главным образом при глазных заболеваниях. В силу этого сульфацил выпускают преимущественно в виде его натриевого производного.

Сырьем для получения сульфацил-натрия служит хлорангидрид карбометоксисульфаниловой кислоты. Последовательность стадий производства этого препарата (рис. 80) несколько отличается от общей схемы синтеза сульфаниламидов тем, что за стадией амидирования следует процесс ацетилирования и только затем омыления, выделения и получения соли. Таким образом, производство сульфацил-натрия ведется по схеме:

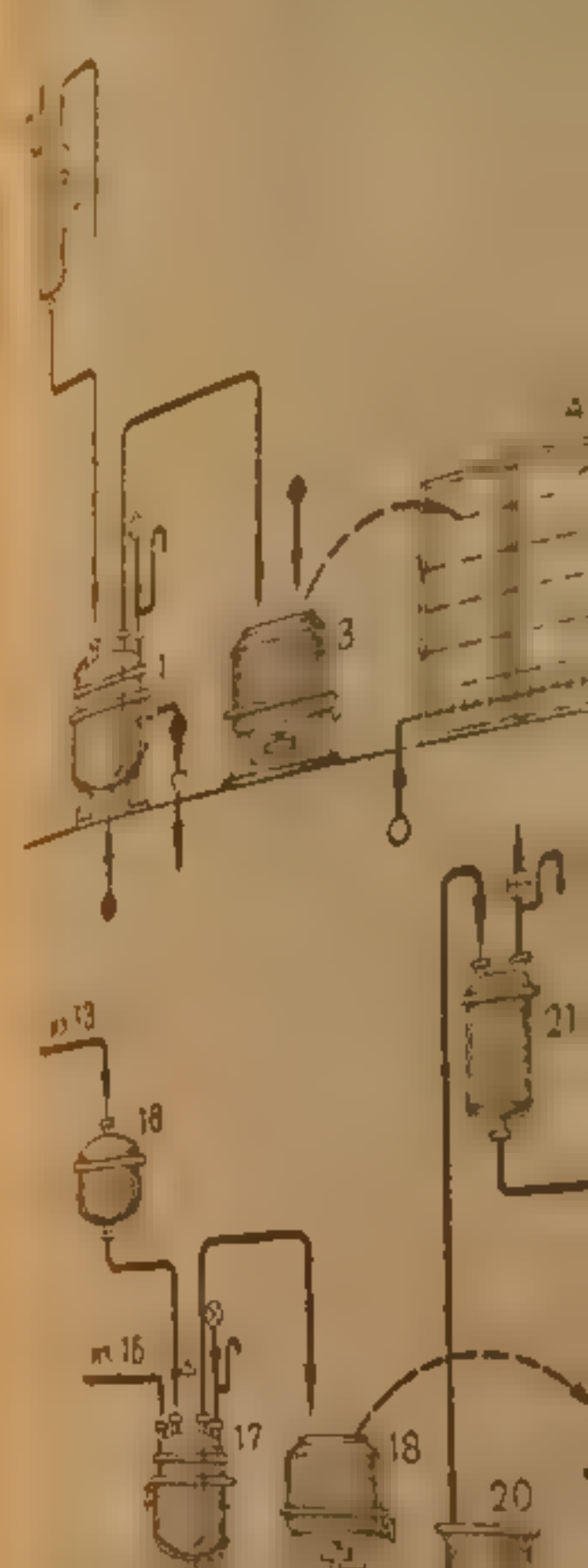
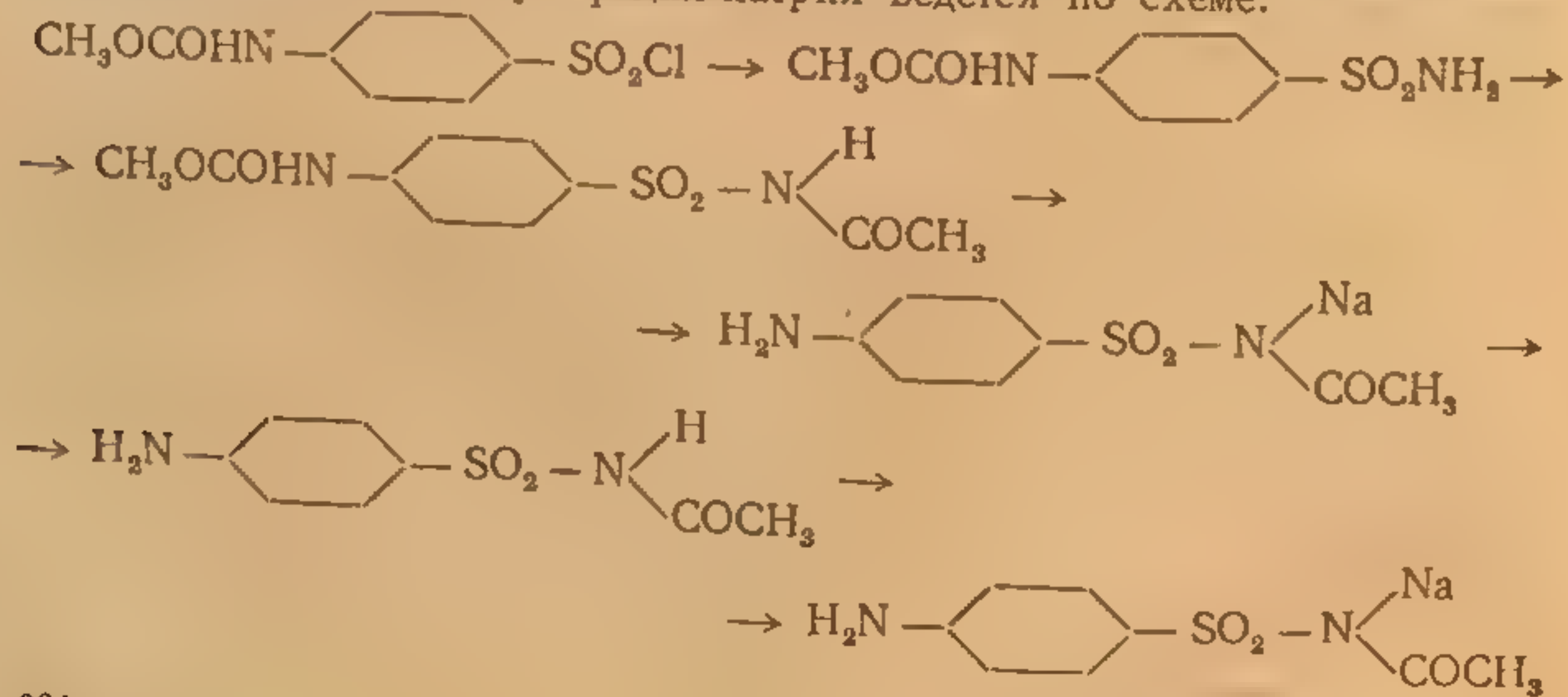
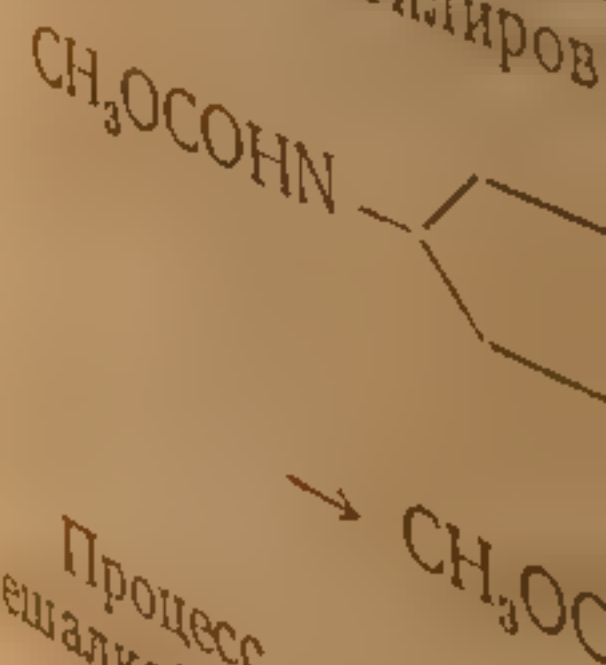


Рис. 80. Сх

1—ацетилатор; 2—мерник для аммиака; 3—ацетилатор; 4—мерник для раствора; 5—мерник для раствора; 6—мерник для раствора; 7—ацетилатор; 8—мерник для раствора; 9—мерник для раствора; 10—мерник для раствора; 11—мерник для раствора; 12—мерник для раствора; 13—мерник для раствора; 14—мерник для раствора; 15—мерник для раствора; 16—мерник для раствора; 17—мерник для раствора; 18—мерник для раствора; 19—мерник для раствора; 20—мерник для раствора; 21—мерник для раствора; 22—мерник для раствора; 23—мерник для раствора; 24—мерник для раствора; 25—мерник для раствора; 26—мерник для раствора.

Вторая стадия—ацетилирование в безводной среде и в присутствии второй ацильной группы катализатора может служить безводного хлористого натрия охраня труда работников. Реакция ацетилирования



Процесс проводят мешалкой и обратным ходом.



Первая стадия производства—амидирование—проводится совершенно так же, как соответствующая стадия в производстве белого стрептоцида. Полученный амид тщательно отмывают от следов хлористого аммония, затем отфуговывают и сушат при температуре 70—80° до остаточной влажности не более 0,2%. Сухой амид измельчают и просеивают.

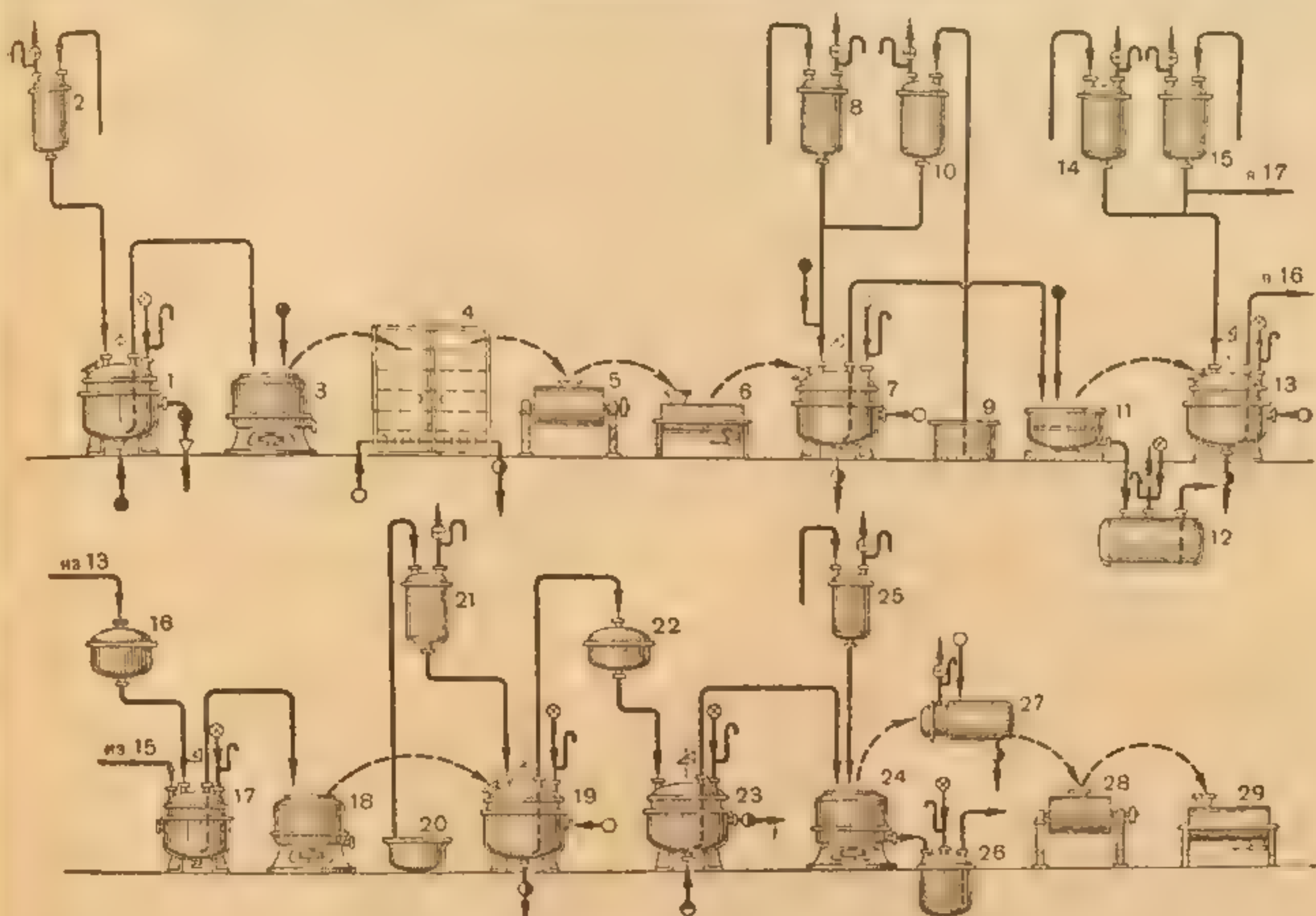
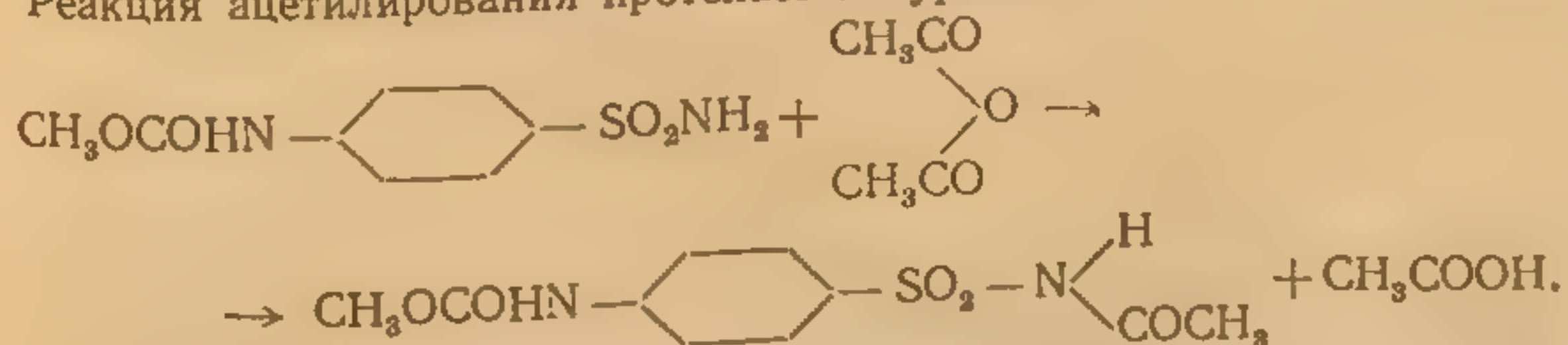


Рис. 80. Схема производства сульфацил-натрия.

1—амидатор; 2—мерник для аммиачной воды; 3—центрифуга; 4—сушилка; 5—мельница; 6—сеялка; 7—ацетилятор; 8—мерник для уксусного ангидрида; 9—бачок для приготовления катализатора; 10—мерник для раствора катализатора; 11—нутч-фильтр; 12—монтежю; 13—омылитель; 14—мерник для раствора щелочи; 15—мерник для соляной кислоты; 16—друк-фильтр; 17—осадитель; 18—центрифуга; 19—растворитель; 20—бачок для растворения едкого натра; 21—мерник для раствора щелочи; 22—друк-фильтр; 23—кристаллизатор; 24—центрифуга; 25—мерник для спирта; 26—приемник для спирта; 27—вакуум-сушилка; 28—мельница; 29—сеялка.

Вторая стадия—ацелирование—проводится уксусным ангидридом в безводной среде и в присутствии катализатора, что необходимо для введения второй ацильной группы (см. часть I, Ацилирование, § 6). В качестве катализатора может служить сухой пиридин (проверенный на сухость металлическим натрием—отсутствие пузырьков водорода) или 50% раствор безводного хлористого цинка в ледяной уксусной кислоте. По условиям охраны труда рациональнее пользоваться вторым катализатором.

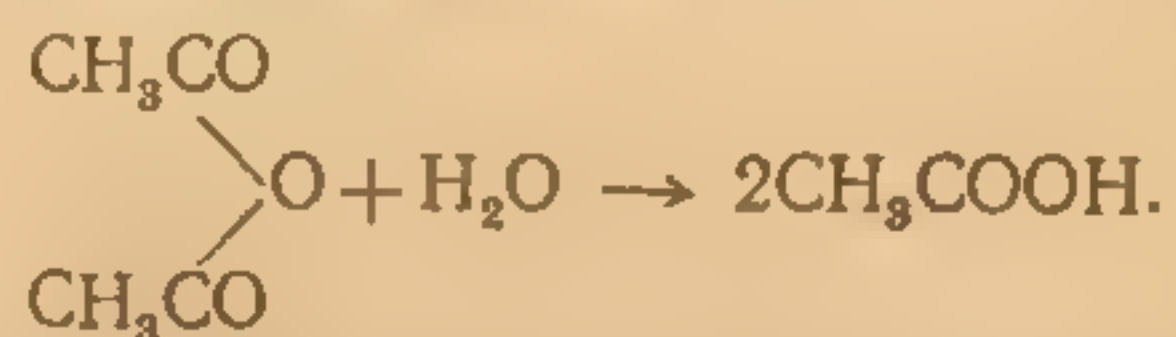
Реакция ацелирования протекает по уравнению:



Процесс проводят в аппарате из нержавеющей стали с рубашкой, мешалкой и обратным холодильником. В него сначала загружают уксусный

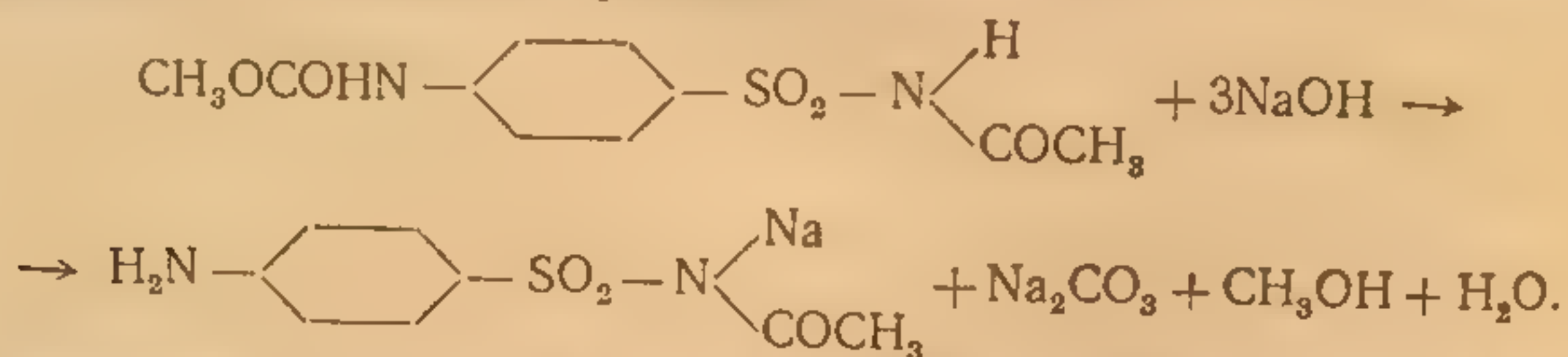


ангидрид, а затем при размешивании—сухой просеянный уретилянсульфамид. После часового размешивания постепенно густеющей массы добавляют катализатор (раствор хлористого цинка в уксусной кислоте). При этом реакционная масса окончательно загустевает и спекается в сплошной кусок. Застывшую массу нагревают до 80—90° в течение нескольких часов, пока проба не станет полностью растворяться в холодном аммиаке, что указывает на полноту ацетилирования (исходный уретилянсульфамид в аммиачной воде нерастворим). Тогда в аппарат заливают воду и ведут нагревание до 60—70°. При этом катализатор растворяется, а избыточный уксусный ангидрид переходит в уксусную кислоту:



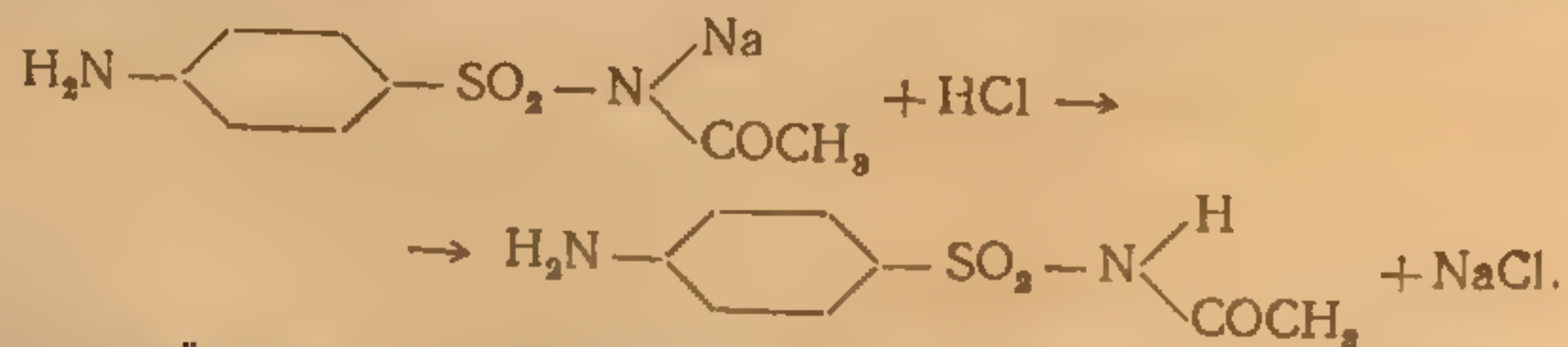
Реакционная масса получается в виде суспензии, которую передают на нутч-фильтр. Отфильтрованный осадок ацетильного производного карбометоксисульфаниламида отмывают от уксусной кислоты и в виде влажной пасты передают на омыление.

Омыление ацетуретилянбензолсульфамида производят 10% раствором едкого натра, взятым из расчета 3 моля едкого натра на 1 моль ацетильного производного, по уравнению реакции:



Температура реакционной массы не должна превышать 25° (что достигается охлаждением), причем процесс омыления продолжается 10—12 часов и считается законченным, когда проба станет полностью растворяться в соляной кислоте (ацилированная аминогруппа в водных растворах не образует солей с кислотами; см. часть I, Ацилирование, § 6). Тогда (при температуре не выше 25°) точно нейтрализуют соляной кислотой до прекращения окрашивания фенолфталеина (сода превращается в бикарбонат  $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaHCO}_3 + \text{NaCl}$ ), затем к раствору в аппарате добавляют активированный уголь и немного гидросульфита и перекачивают его через друк-фильтр в эмалированный осадитель.

Выделение сульфацила производят подкислением раствора соляной кислотой до слабого потемнения бумажки конго. Реакция выражается уравнением:



Выпавший осадок отфуговывают и промывают водой до полного удаления хлоридов. Температура плавления полученного технического сульфацила должна быть не ниже 173—176°.

Получение и очистку натриевой соли сульфацила производят растворением сульфацила в 8—9% растворе чистого едкого натра при нагревании

...заводят...  
...бумажки...  
...сульфацила...  
...нейтраль...  
...гидросу...  
...криста...  
...рубаш...  
...промыва...  
...при 60° в теч...  
...сухой сульфацил-натрий...  
...работанный активиро...  
...полученный после фил...  
...загрязненный сул...  
...растворо...  
...сульфацил, котор...  
...Дисульфан и его пр...  
...тоже являетс...

...препаратов, так как ам...  
...кислоты.  
...Дисульфан (ГФ...  
...безвкусный п...  
...ГФVIII не дана). Хоро...  
...а также в органиче...  
...Дисульфан применяетс...  
...сырьем для производст...  
...хлорангидрид сульфани...  
...которых провод...  
...§ 6) по уравнению  
$$\text{CH}_3\text{COHN} - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{SO}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \text{Na} \\ \text{COCH}_3 \end{array} \rightarrow \text{CH}_3\text{COHN} - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{SO}_2 - \text{N} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{COCH}_3 \end{array}$$
  
...Процесс ацилирован...  
...для уменьшения гидро...  
...хлорангидридом) при...  
...загружают белый стрепт...  
...хлорид.  
...Горячую реакционн...  
...выывают и промывают гор...  
...в реакцию реагентов.  
...Полученную пасту...  
...кипения с 15% раство...



до 60°. Сначала доводят реакцию раствора до слабого окрашивания фенол-фталеиновой бумажки, а затем нейтрализуют избыточную щелочность добавлением сульфацила.

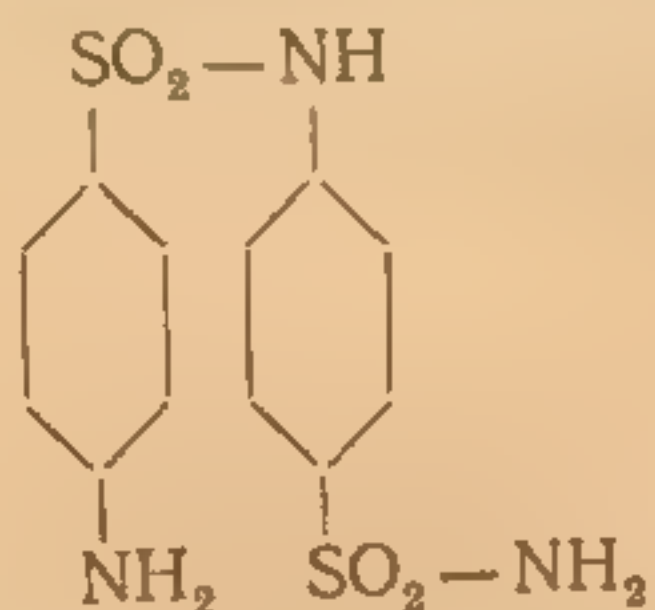
По получении нейтрального раствора к нему добавляют активированный уголь и немного гидросульфита и после перемешивания перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, в котором охлаждают до 7—8° помощью рассола через рубашку. Закристаллизовавшуюся соль сульфацила отфуговывают и промывают на центрифуге спиртом, а затем сушат в вакуум-сушилке при 60° в течение 12 часов.

Сухой сульфацил-натрий измельчают, просеивают и анализируют.

Отработанный активированный уголь обрабатывают соляной кислотой, полученный после фильтрования раствор нейтрализуют, после чего выпавший загрязненный сульфацил отфильтровывают и пускают на очистку.

Из маточных растворов после кристаллизации соли подкислением выделяют сульфацил, который также пускают на очистку.

§ 6. Дисульфан и его производство. Дисульфан, или 4 сульфанил-сульфаниламид, тоже является одним из простейших сульфаниламид-

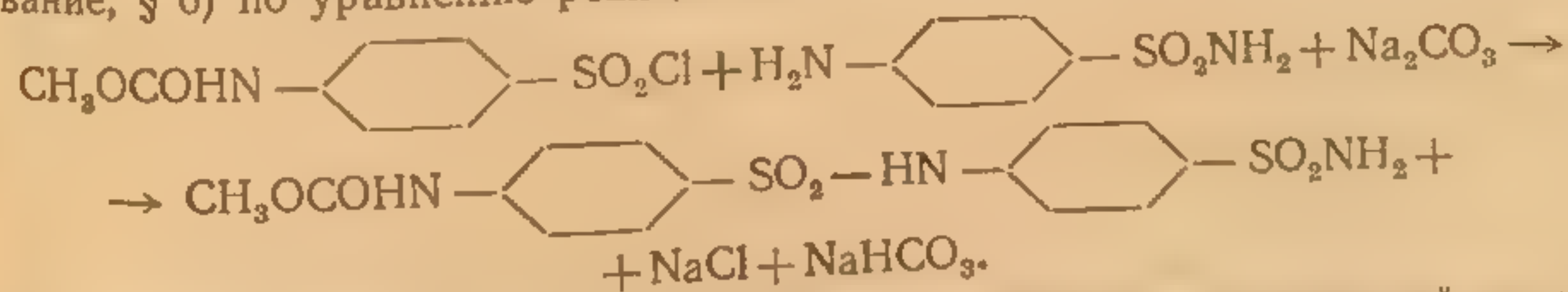


ных препаратов, так как амидный остаток в нем образован амидом сульфаниловой кислоты.

Дисульфан (ГФVIII, 156)—слегка желтоватый мелкокристаллический безвкусный порошок. Температура плавления 132—134° (в ГФVIII не дана). Хорошо растворим в разбавленных кислотах и щелочах, а также в органических растворителях, мало растворим в воде.

Дисульфан применяется для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Сырьем для производства дисульфана служит тот или иной ацилированный хлорангидрид сульфаниловой кислоты и готовый сульфаниламид, «конденсация» которых проводится в присутствии соды (см. часть I, Ацилирование, § 6) по уравнению реакции:



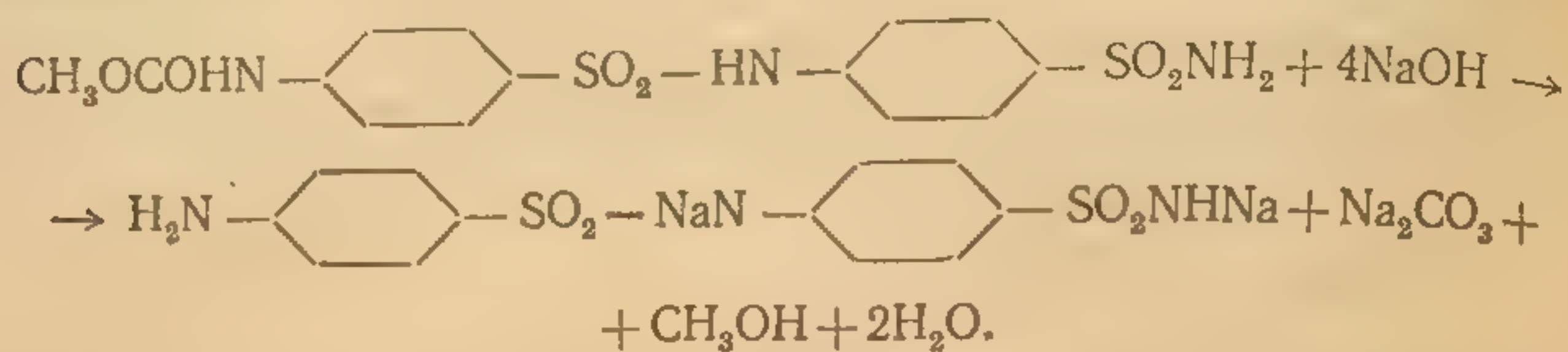
Процесс ацилирования ведут в насыщенном растворе поваренной соли (для уменьшения гидролиза соды и предотвращения взаимодействия ее с хлорангидридом) при температуре около 65°, причем предварительно загружают белый стрептоцид, а затем постепенно порциями соду и сульфохлорид.

Горячую реакционную массу передают на нутч-фильтр, где отфильтровывают и промывают горячей водой для полного удаления не вступивших в реакцию реагентов.

Полученную пасту с фильтра загружают в омылитель и нагревают до кипения с 15% раствором щелочи, содержащим 4 моля едкого натра на

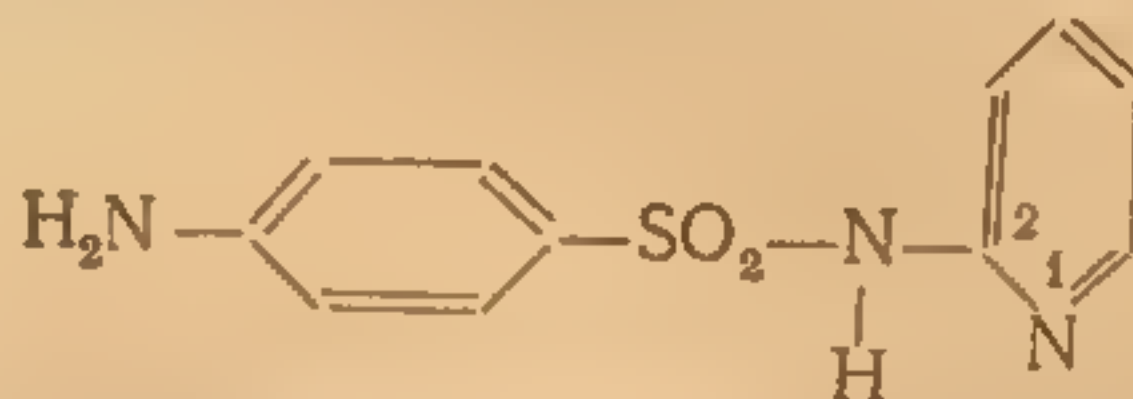


1 моль карбометоксипроизводного дисульфана. При омылении образуется  
динатриевое производное дисульфана:



По окончании омыления осторожно нейтрализуют остаточную щелочность соляной кислотой до розовой окраски на фенолфталеин, добавляют активированный уголь и гидросульфит и перекачивают через друк-фильтр и выделитель. Выделение производят из горячего раствора медленным приливанием чистой соляной кислоты. Затем аппарат охлаждают до 20° и передают массу на нутч-фильтр, а затем на центрифугу, где продукт отмывают дистиллированной водой. После этого дисульфан сушат при 70—80°, измельчают, просеивают, фасуют и сдают на анализ.

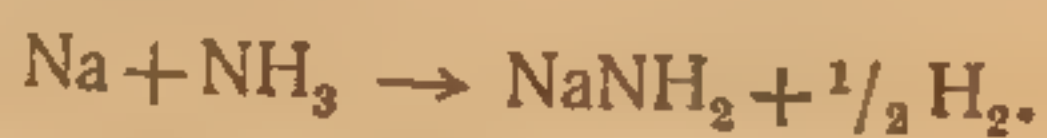
§ 7. Сульфидин и его производство. Сульфидин, или 2-сульфаниламидопиридин (ГФVIII, 586),



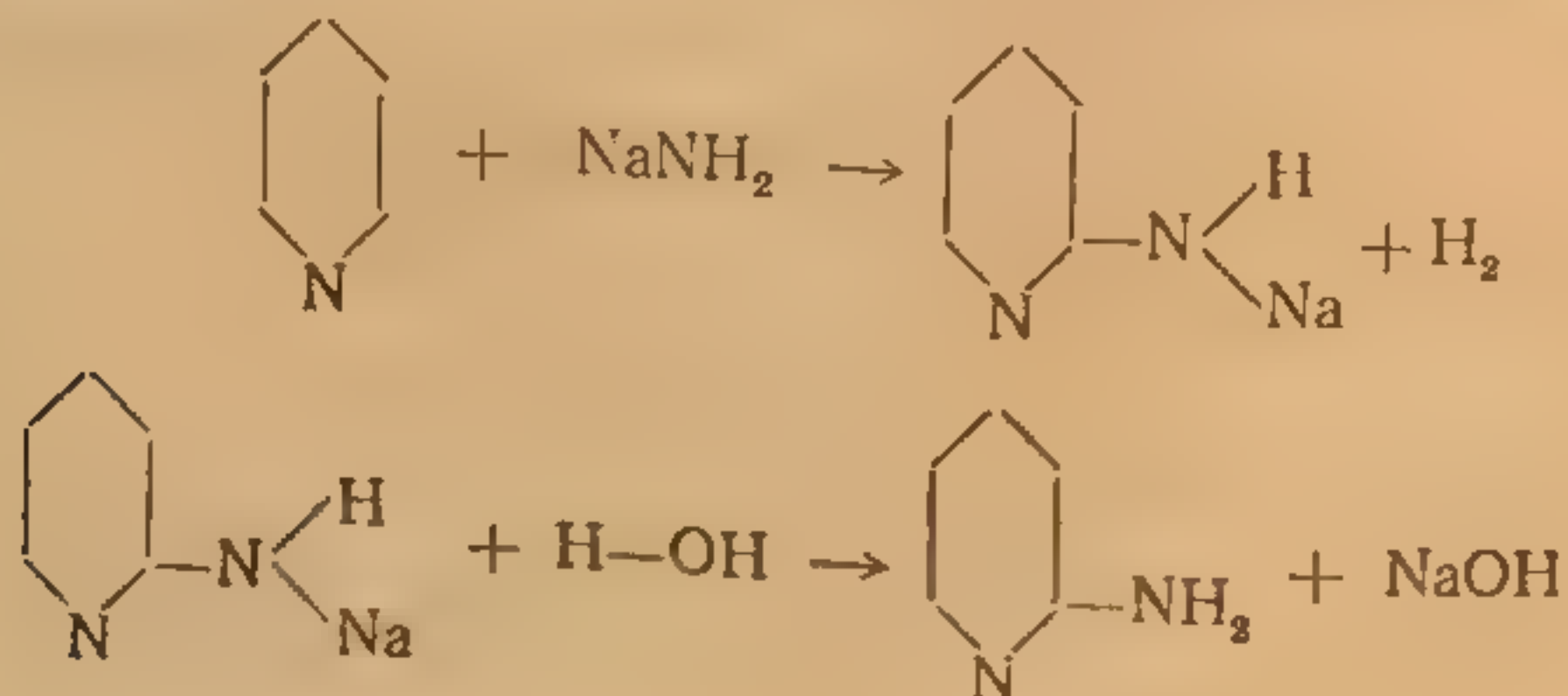
представляет собой белые кристаллы без вкуса и запаха. Температура плавления 189—192°. Они плохо растворяются в воде, легче в спирте и ацетоне, легко растворяются в разбавленных минеральных кислотах и в едких щелочах. Сульфидин—один из самых эффективных сульфаниламидных препаратов для лечения менингита и пневмонии, но обладает повышенной токсичностью. Первой стадией производства сульфидина является синтез его амидного компонента, т. е. 2-аминопиридина.

Этот синтез, по методу А. Е. Чичибабина, состоит из двух операций:

1. Получение амида натрия действием газообразного аммиака на расплавленный металлический натрий:

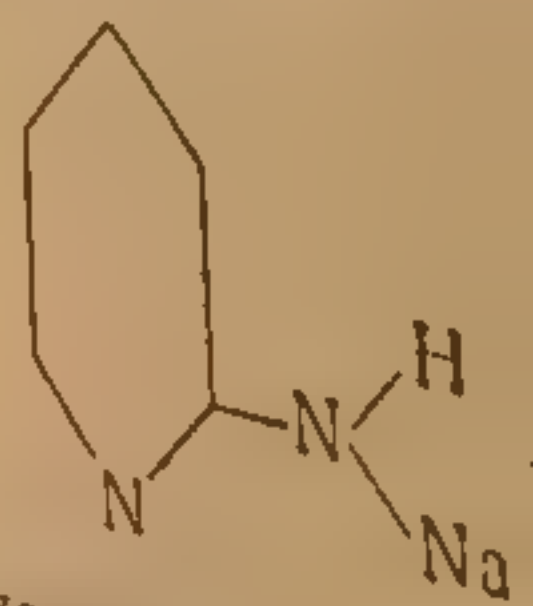


2. Получение аминопиридина действием амида натрия на пиридин в среде безводного толуола с последующим разложением натриевого производного водой:

[illegible]

По окончании процесса  
2 часов после того, как в  
натрия выпускают в низ  
По застывании его др  
Амид натрия—серовато  
реагирует с кислородом и  
 $\text{Na}-\text{NH}$

Аминопиридин получают пароводяным змеевиком аппарата, и мощный рамный холодильник (имеющий герметичный проводящий в среде безводного требуемый амид натрия, а при нагревании аппарата до 100°C вследствие этого требуется повышение температуры



По окончании реакции смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем смесь фильтруют на воронку с фильтром, промывают водой. Полученный осадок сушат в вакууме при 60°C. Полученный осадок перемешивают в течение 10 мин. Затем смесь фильтруют на воронку с фильтром, промывают водой. Полученный осадок сушат в вакууме при 60°C. Полученный осадок перемешивают в течение 10 мин. Затем смесь фильтруют на воронку с фильтром, промывают водой. Полученный осадок сушат в вакууме при 60°C.



Очистка технического аминопиридина производится с помощью дистилляции в вакууме.

Для получения амида натрия нарезанный кусками металлический натрий расплавляют (температура плавления  $98^\circ$ ) в стальном аппарате с электронагревом, нагревают до  $360^\circ$  и барботируют через него сухой газообразный аммиак из баллонов. Аммиак предварительно осушают пропусканием через колонку с твердой щелочью. Выделяющийся в результате реакции водород выпускают через выхлопную трубу и зажигают. По интенсивности водородного пламени судят о ходе процесса, который продолжается несколько часов.

Реакция идет с выделением тепла. Поэтому после начала реакции электронагрев выключают и регулируют скорость впуска аммиака таким образом, чтобы температура в аппарате не превышала  $400^\circ$ , так как иначе расплавленный амид натрия начинает разлагаться с образованием твердого нитрида натрия:



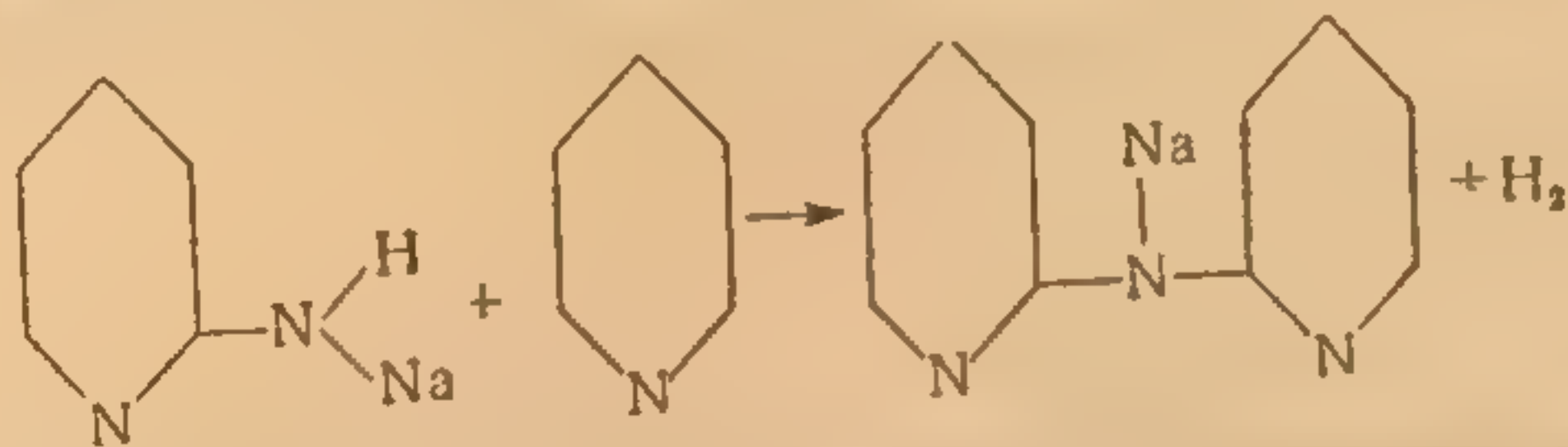
По окончании процесса (аммиак продолжают пропускать еще в течение 2 часов после того, как водородное пламя погаснет) расплавленный амид натрия выпускают в низкий стальной кристаллизатор.

По застывании его дробят на куски и хранят под слоем толуола.

Амид натрия—серовато-белые кристаллы (температура плавления  $206^\circ$ ), реагирует с кислородом и углекислотой воздуха и бурно разлагается водой:



Аминопиридин получают в аппарате, снабженном приваренным снаружи паро-водяным змеевиком, во избежание попадания воды внутрь аппарата, и мощной ручной мешалкой. К аппарату присоединен обратный холодильник (имеющий промежуточное заполнение керосином). Реакцию проводят в среде безводного толуола, в который сначала загружают весь требуемый амид натрия, а затем сухой пиридин. Реакция начинается при нагревании аппарата до  $90-100^\circ$  и далее идет сама с выделением тепла; вследствие этого требуется охлаждение, так как в случае чрезмерного повышения температуры образуется дипиридиламин по уравнению:



О ходе реакции судят по интенсивности выделения водорода через контрольную промывалку с толуолом. По мере хода реакции масса в аппарате густеет, и мешалку под конец приходится выключить.

По окончании реакции массу охлаждают до  $30^\circ$  и в аппарат при работающей мешалке начинают осторожно приливать воду при температуре не выше  $60^\circ$ .

По окончании разложения, которое протекает очень бурно, реакционную массу передают в делительную воронку для отстаивания.

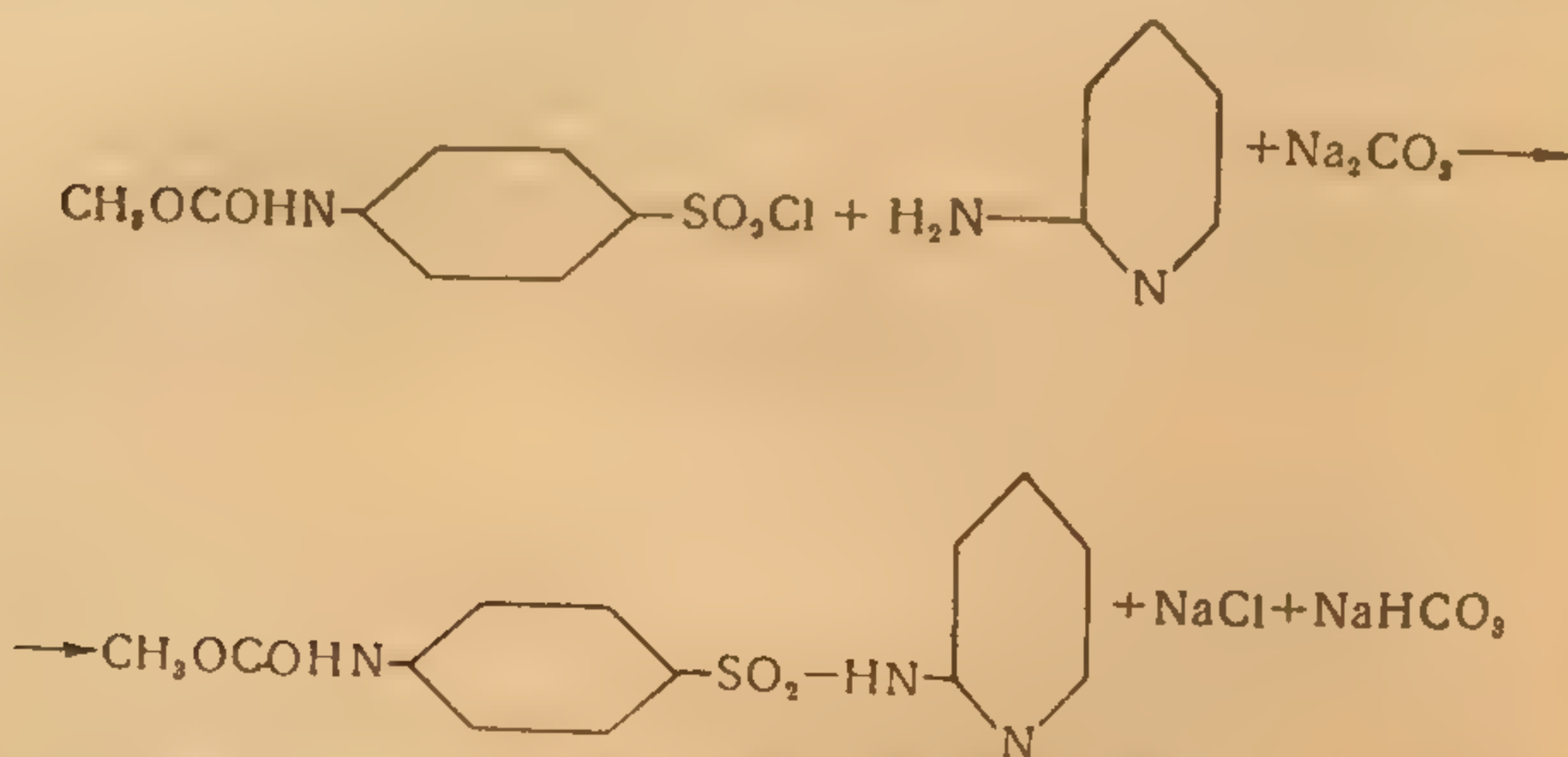
Нижний водно-щелочной слой выпускают и используют на последующей стадии омыления, а из верхнего слоя отгоняют толуол, который после сушки снова поступает на производство.



Оставшуюся после отгонки толуола массу подвергают вакуум-разгонке из куба с масляным обогревом, отбирая фракцию, перегоняющуюся при 102—115° при остаточном давлении 13—17 мм ртутного столба (температура кипения аминопиридина при атмосферном давлении 204°). Нижекипящая фракция идет в следующую загрузку.

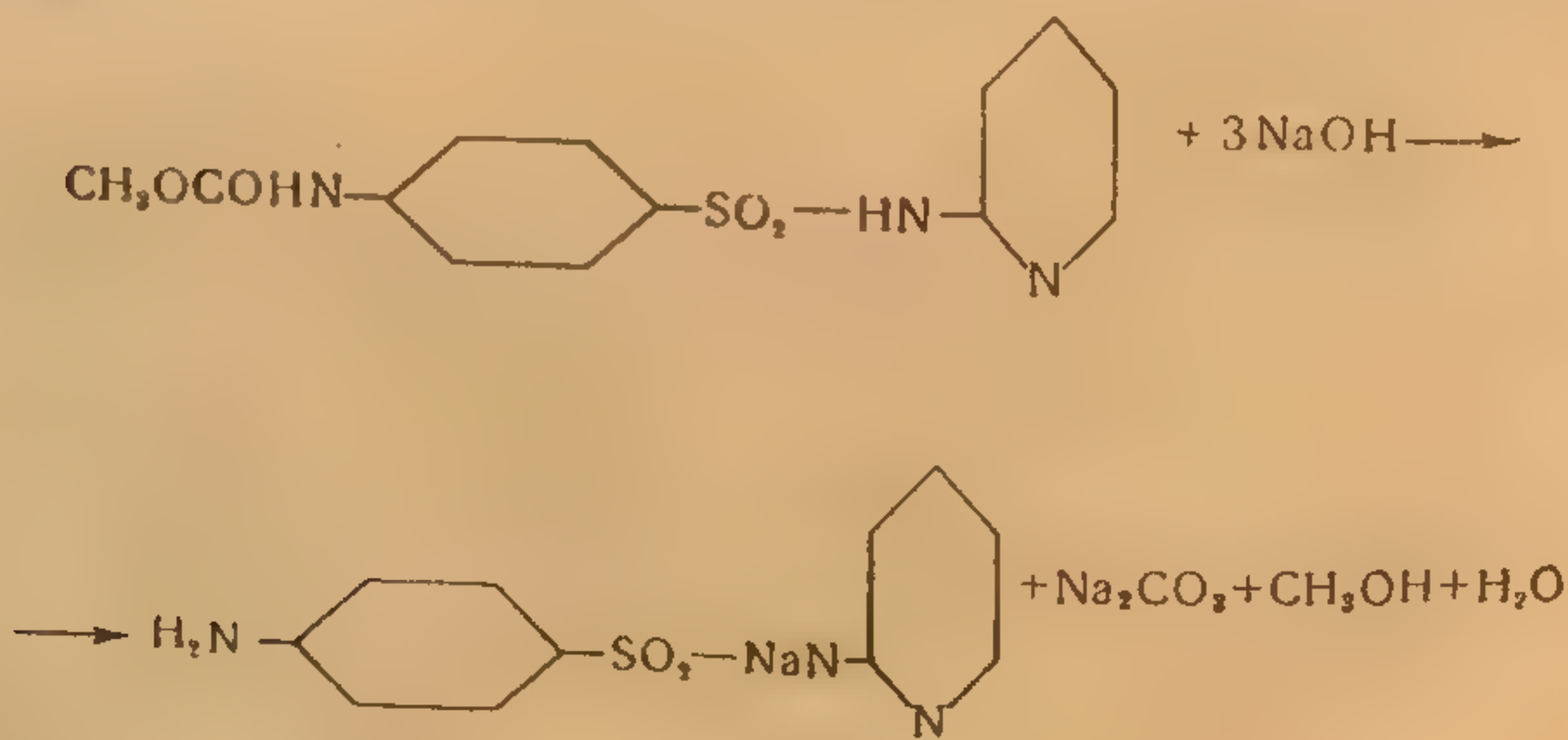
Переогнанный аминопиридин разливают в железные формы, где он застывает в виде брусков кремового цвета (температура застывания технического продукта 53°, химически чистого 57°).

«Конденсацию» аминопиридина с пара-уретиланбензолсульфохлоридом проводят примерно в тех же условиях, что и при производстве дисульфана. Сначала в солевой раствор загружают разбитый на куски (величиной 5—10 см) аминопиридин, а затем при температуре 70—75° дают поочередно соду и сульфохлорид. Реакция проходит по уравнению:



По окончании реакции температуру повышают до 90°, а затем, охладив до 60°, передают реакционную массу на нутч-фильтр. Отфильтрованный карбометоксисульфидин промывают сначала водой от соли и бикарбоната, затем слабой соляной кислотой от аминопиридина и снова водой от кислоты.

Омыление проводят нагреванием при 100° из расчета 3 моля едкого натра в виде 15% раствора (получаемого разбавлением щелочи от разложения натриевого производного аминопиридина) на 1 моль карбометоксисульфидина:



После очистки натри  
гидросульфита (см. § 7,  
выделение сульфидина х  
После отмывки на це  
при 30°, просеивают, ф  
§ 8. Норсульфазол и  
фат азол или 2-су

H<sub>2</sub>N—

представляет собой белос  
кристаллических модифи  
ных призмах с темпера  
получается в виде плос  
плавления 202—202,5°.  
рую. Норсульфазол мал  
Хорошо растворим в во

Норсульфазол весел  
заболеваний, особенно п  
сичен, чем сульфидин  
Кроме того, его натрие  
растворимый. н  
зующаяся с шестью мо

H<sub>2</sub>N—

раствор обладает почти  
чему применим для в

Как и для всех су  
амидным компонентом  
жит синтез 2-аминотиаз

цией изотиомочевин<sup>3</sup>

как, например, хлор

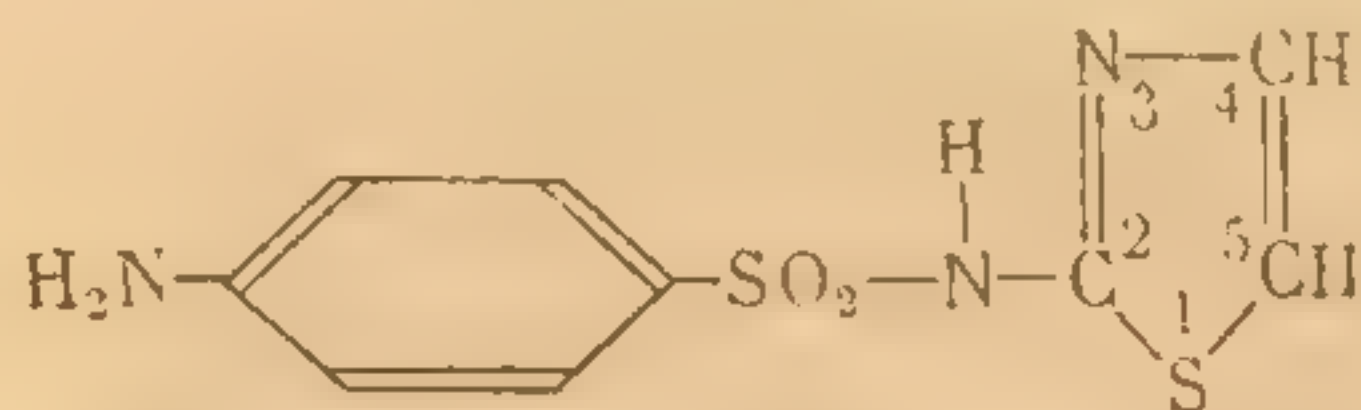
<sup>1</sup> Приставка «нор»  
близкое по строению к су  
<sup>2</sup> В Государственной  
ления 198—202°.  
<sup>3</sup> Изотиомочевина п



После очистки натриевой соли активированным углем с добавлением гидросульфита (см. § 7, — производство сульфацил-натрия) производят выделение сульфидина хлористым аммонием.

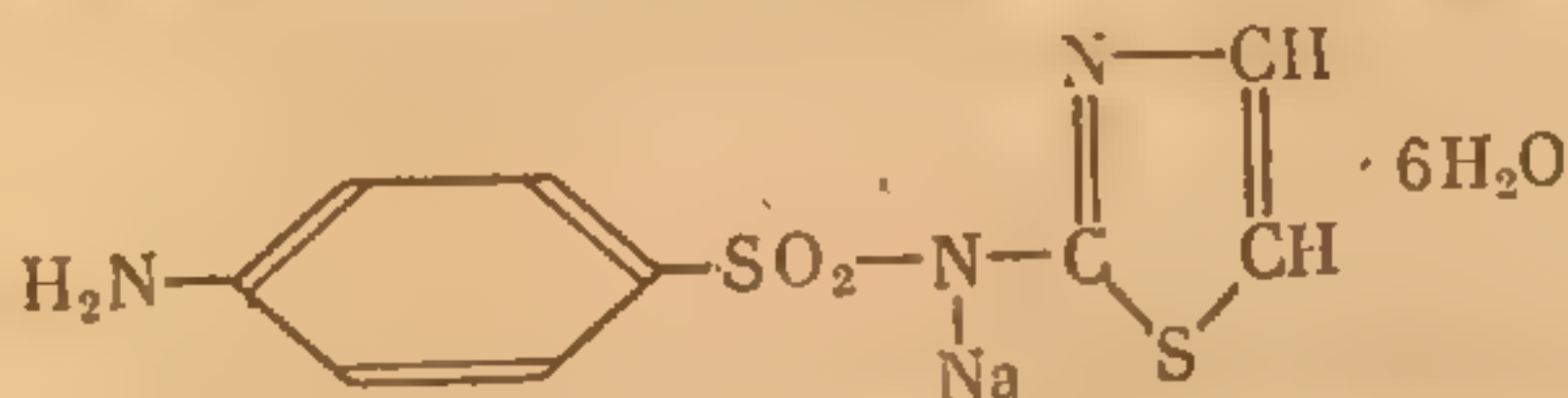
После отмывки на центрифуге дистиллированной водой сульфидин сушат при 90°, просеивают, фасуют и анализируют.

§ 8. Норсульфазол и его производство. Норсульфазол<sup>1</sup>, сульфатиазол или 2-сульфаниламидотиазол (ГФVIII, 388),



представляет собой белое кристаллическое вещество, существующее в двух кристаллических модификациях: из спирта кристаллизуется в гексагональных призмах с температурой плавления 173—175°, из водных растворов получается в виде плоских призматических кристаллов с температурой плавления 202—202,5°. При нагревании первая форма переходит во вторую<sup>2</sup>. Норсульфазол мало растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире. Хорошо растворим в водных растворах кислот и щелочей.

Норсульфазол весьма эффективен при лечении ряда инфекционных заболеваний, особенно пневмоний, и в то же время значительно менее токсичен, чем сульфидин или сульфазол, заменителем которого является. Кроме того, его натриевая соль — норсульфазол-натрий, или растворимый норсульфазол (ГФVIII, 389), кристаллизующаяся с шестью молекулами воды, хорошо растворима в воде, причем



раствор обладает почти нейтральной реакцией (pH=7,5—8), благодаря чему применим для внутривенных вливаний.

Как и для всех сульфаниламидных препаратов с гетероциклическим амидным компонентом, основной стадией производства норсульфазола служит синтез 2-аминотиазола, молекулу которого можно образовать конденса-

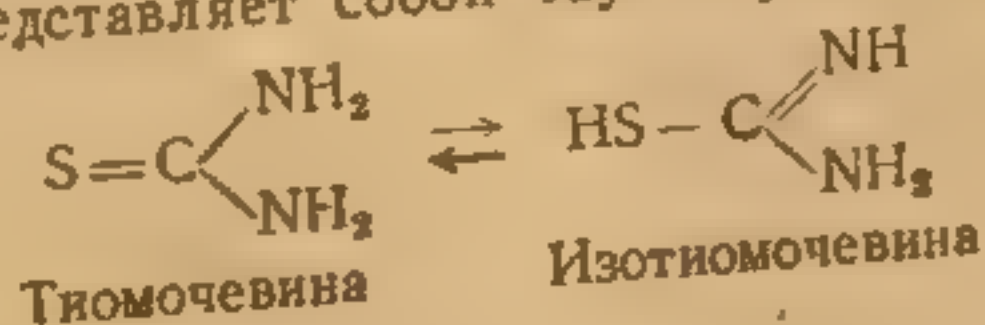
цией изотиомочевины<sup>3</sup>  $\text{HS}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$  с рядом этановых хлорпроизводных,

как, например, хлоральдегидом  $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ , монохлорполуацеталем

<sup>1</sup> Приставка «нор» означает близкое производное, в данном случае вещество, близкое по строению к сульфазолу (см. § 2).

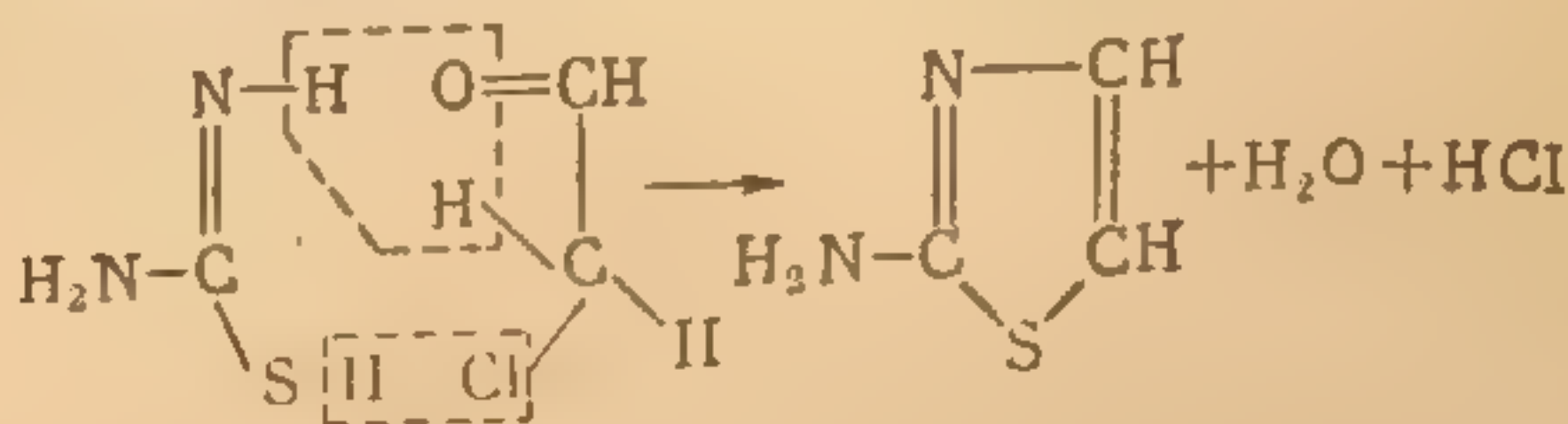
<sup>2</sup> В Государственной фармакопее (издание VIII) приводится температура плавления 198—202°.

<sup>3</sup> Изотиомочевина представляет собой таутомерную форму тиомочевины:



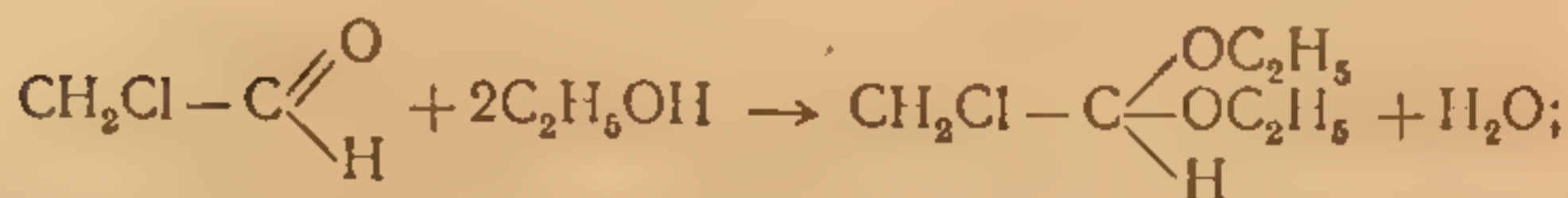
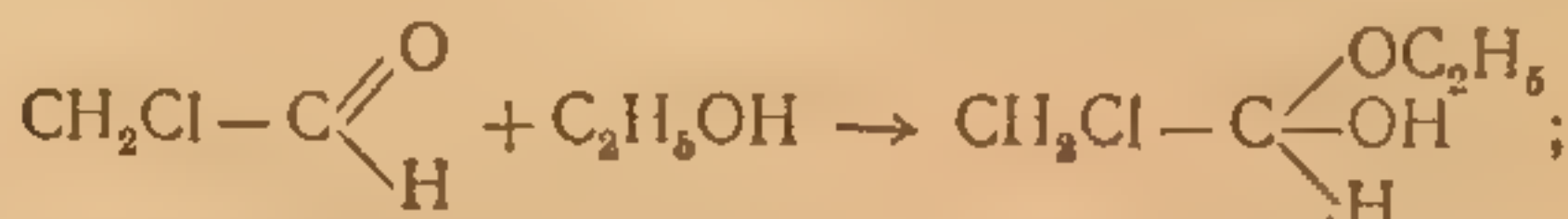
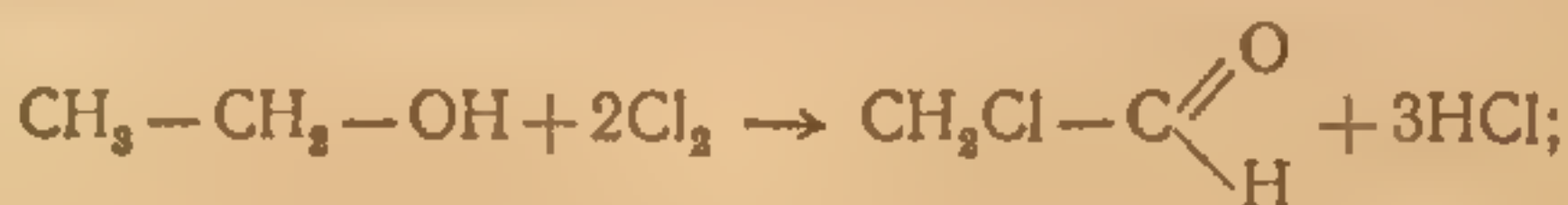


$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{C}\begin{matrix} \nearrow \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$ , монохлорацеталем  $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{C}\begin{matrix} \nearrow \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{H} \end{matrix}$ , дихлорэтиловым эфиром  $\text{H}_2\text{Cl}-\text{CHCl}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  и рядом других. Таким образом, механизм образования 2-аминотиазола из упомянутых компонентов можно изобразить, например, схемой:

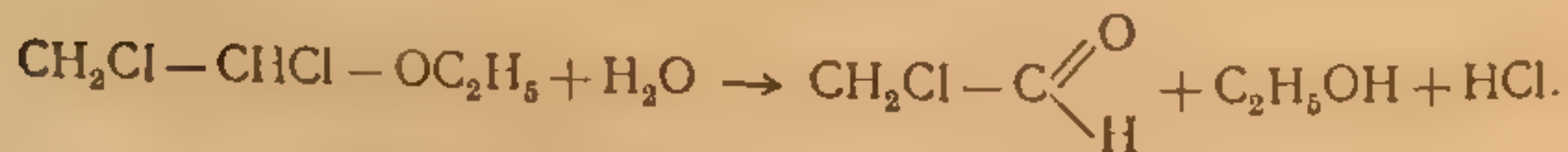
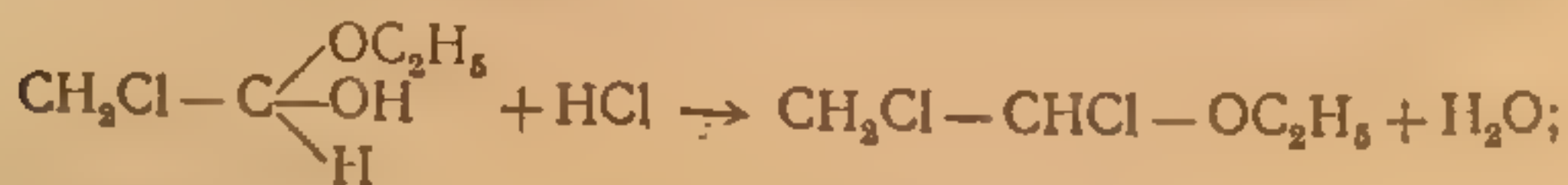


Метод получения 2-аминотиазола из перечисленных хлорпроизводных этиленового ряда разработан И. Я. Постовским с сотрудниками, исходя из «хлорированного спирта».

При хлорировании спирта при температуре 20—25° и в отсутствие железа получается смесь монохлорированных и дихлорированных продуктов, реагирующих с избытком спирта по реакциям (см. получение хлорала—Наркотические и снотворные, § 5):



Кроме того, продукты реакций взаимодействуют между собой:

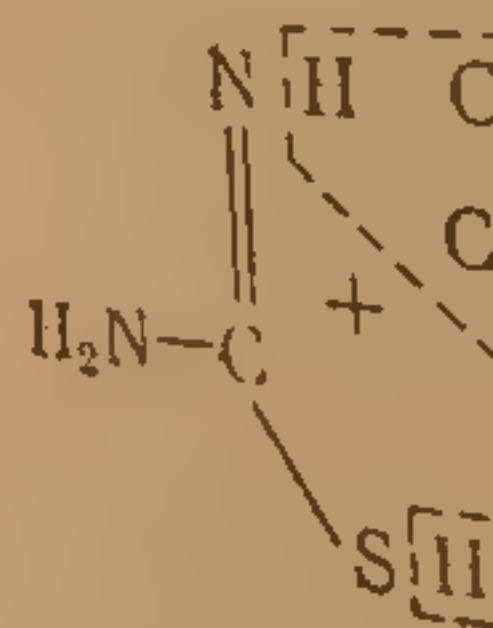


Вся эта смесь продуктов, растворенная в непрореагировавшем избыточном спирте, носит название «хлорированного спирта», причем качество последнего (оцениваемое по результату взаимодействия с тиомочевинной) улучшается при облучении реакционной массы светом, хотя бы обычных электроламп.

Эти условия (отсутствие железа и наличие освещения) диктуют необходимость проведения реакции хлорирования спирта в стеклянной аппаратуре. Авторами метода предложено несколько типов конструкций непрерыв-

не действующих стеклянных (стекла 81), позволяющих получить хлорированный спирт, содержащий в основном 12—15% остаточного спирта. 1—стеклянный аппарат; 2—барботер; 3—отвод хлористого спирта; 4—водный раствор хлорированного спирта; 5—термометр. Полученный хлорированный спирт имеет удельный вес 1,05, запах, раздражающий (вследствие содержания тиомочевинной соли).

Аминотиазол получают в хлорированном аппарате с холодильником, в который загружают тиомочевину при размешивании и чтобы температура не превышала 20—25°. При этом происходит реакция конденсации, сопровождаемая выделением двух молекул хлористого спирта. Часть I, Конденсации и § 4):



Реакционную массу в течение 2 часов, по окончании спирта. По окончании, где при охлаждении выпадают кристаллы.

1 Тиомочевина по

Она представляет температуру плавления 182°



но действующих стеклянных приборов (один из которых здесь приводится, рис. 81), позволяющих регулированием соотношения реагентов (хлора и спирта) получать хлорированный продукт с содержанием в основном монохлорацетала и 12—15% остаточного спирта. На рисунке обозначено: 1—стеклянный цилиндр; 2—змеевик; 3—барботер; 4—ввод хлора; 5—ввод спирта; 6—отвод хлористого водорода; 7—отвод хлорированного спирта; 8—ввод охлаждающей воды; 9—вывод охлаждающей воды; 10—термометр. Полученный в этих условиях хлорированный спирт представляет собой жидкость удельного веса 1,075—1,080, с острым запахом, раздражающим слизистые оболочки (вследствие содержания хлорацетона).

Аминотиазол получается в чугунном эмалированном аппарате с мешалкой, рубашкой и холодильником, в который заливают воду и загружают тиомочевину<sup>1</sup>, а затем постепенно при размешивании и охлаждении приливают хлорированный спирт с такой скоростью, чтобы температура не превышала 40°. Происходит реакция конденсации изотиомочевины, например, с монохлорацеталем, сопровождаемая выделением двух молекул спирта и молекулы хлористого водорода, солеобразно связывающейся с получающимся амином (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 3 и § 4):

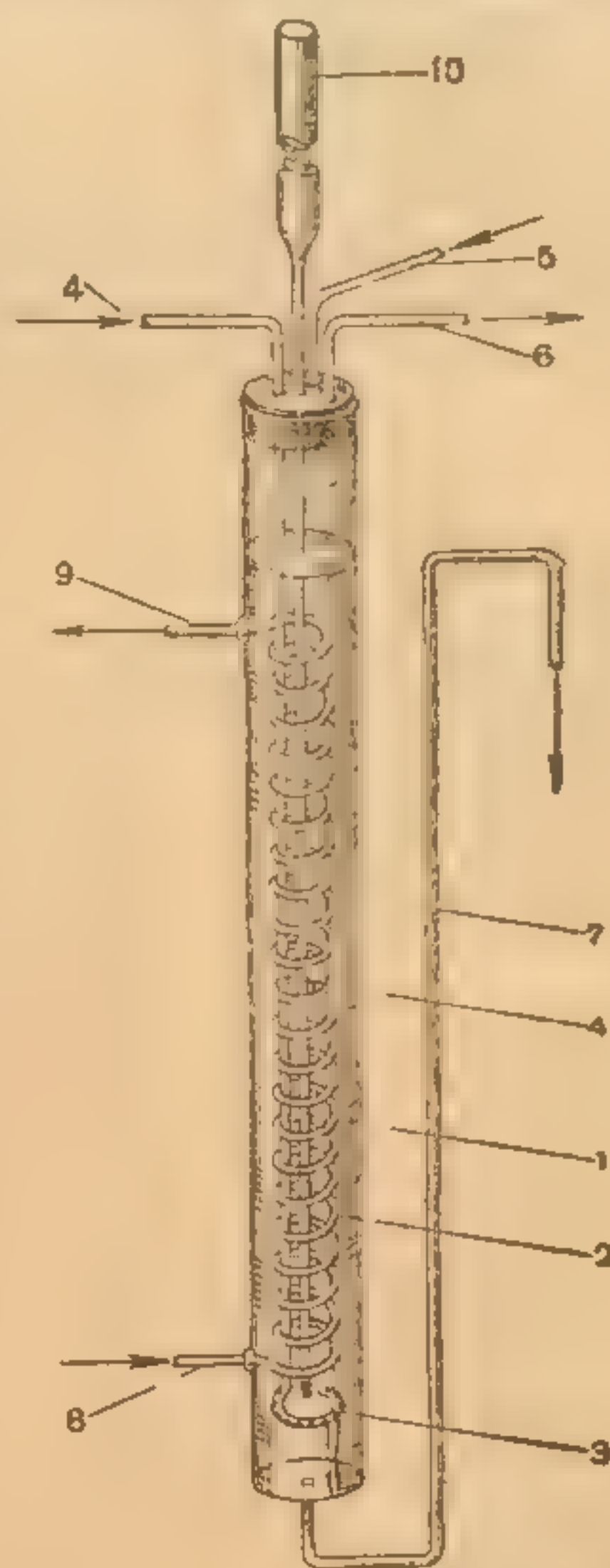
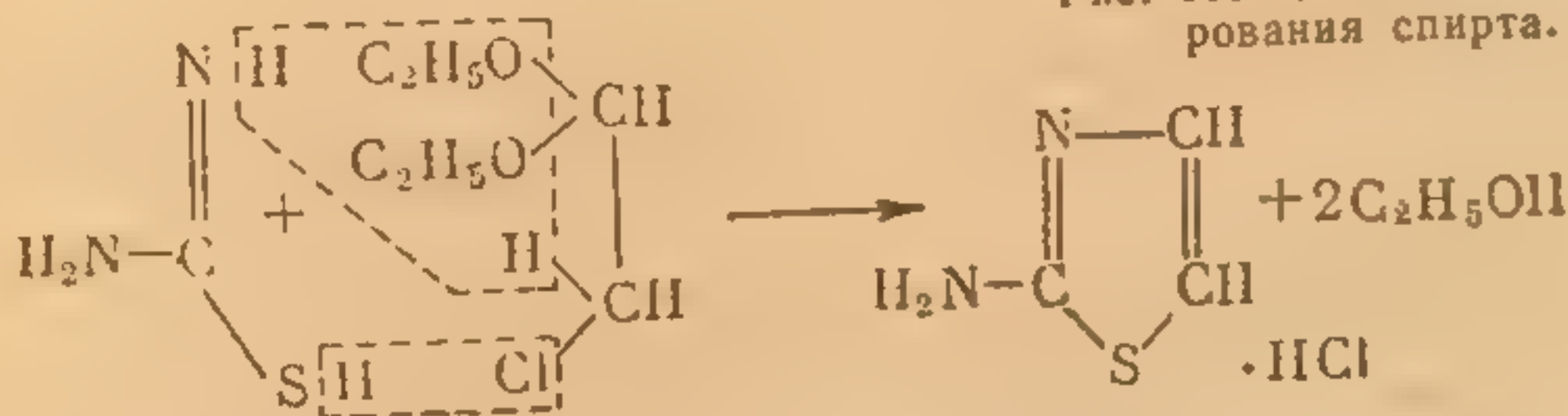
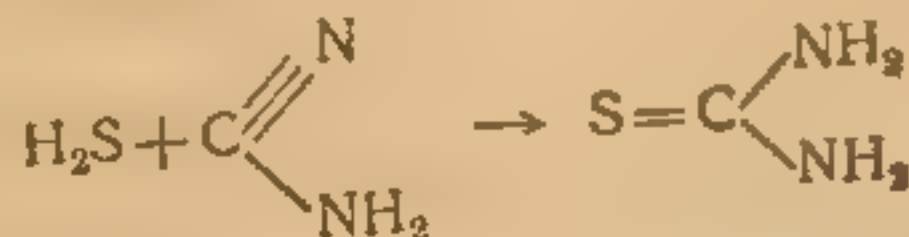


Рис. 81. Колонка для хлорирования спирта.



Реакционную массу нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего переключают холодильник на прямой и отгоняют спирт. По окончании отгонки раствор передают в кристаллизатор, где при охлаждении до +5° выделяется хлоргидрат 2-аминотиазола. Выпавшие кристаллы отфиговывают и промывают водой.

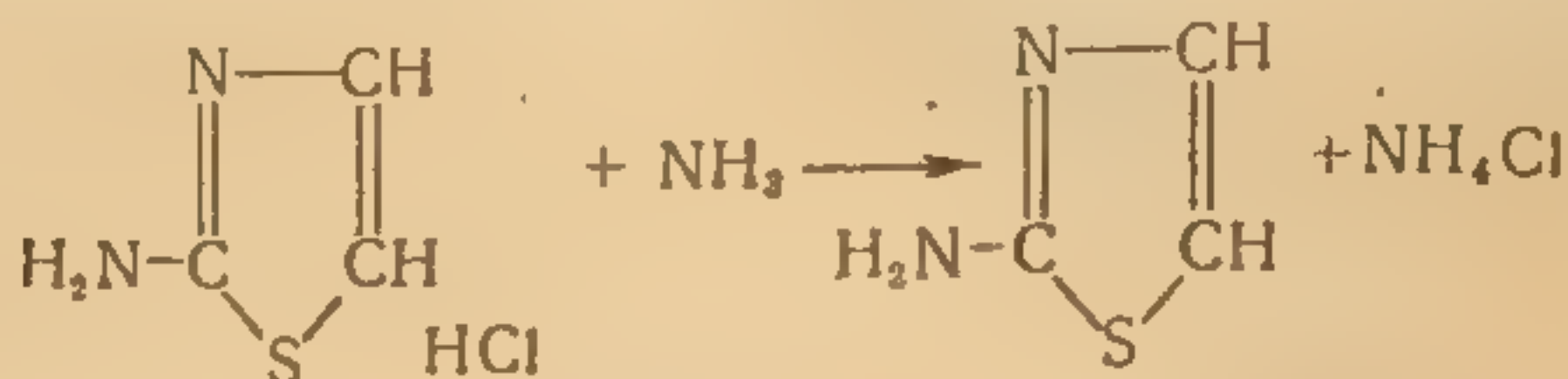
<sup>1</sup> Тиомочевина получается действием сероводорода на цианамид:



Она представляет собой кристаллическое вещество, растворимое в воде. Температура плавления 182°.

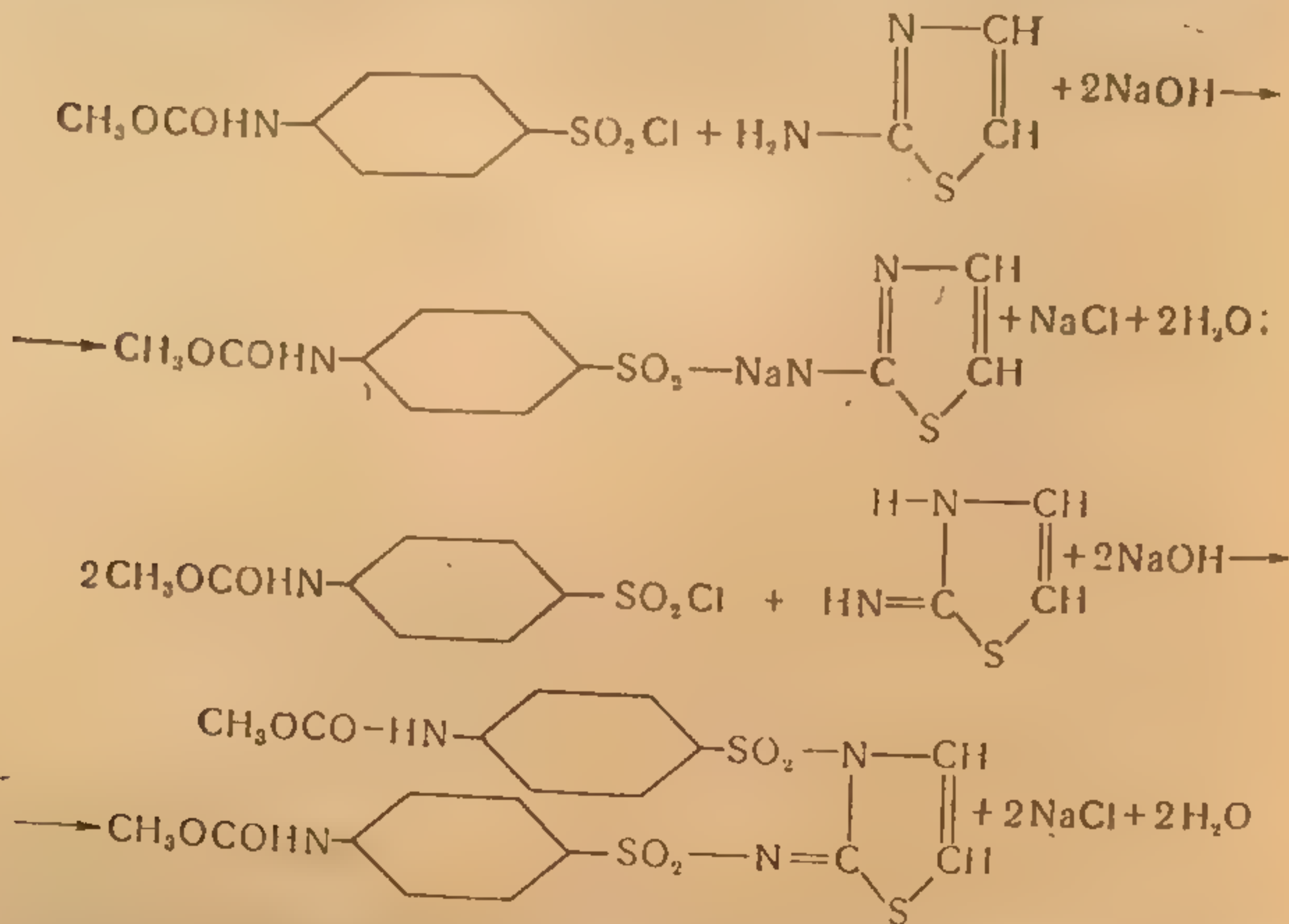


Для получения основания 2-аминотиазола хлоргидрат растворяют в воде и при охлаждении и перемешивании медленно обрабатывают 25% раствором аммиака:



Выпавшее основание отфиговывают и промывают водой. Температура плавления технического 2-аминотиазола должна быть не ниже 87° (чистый продукт плавится при 90°).

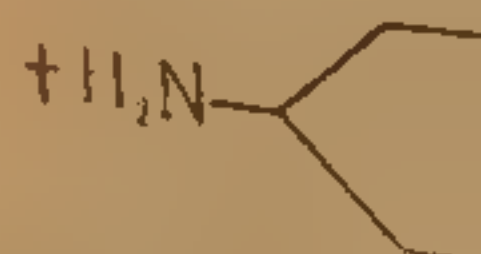
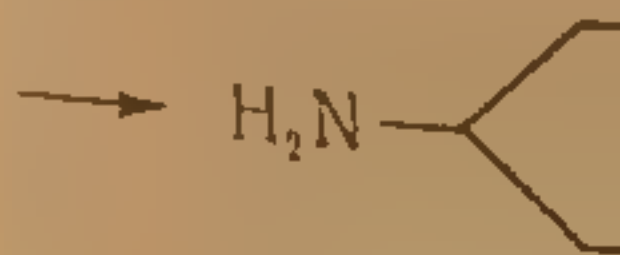
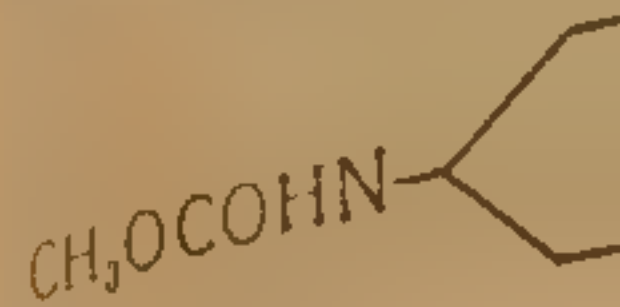
Ацилируют 2-аминотиазол стабилизированным пара-метилуретилан-бензолсульфохлоридом (см. выше § 3) в водной среде в присутствии щелочи для нейтрализации выделяющегося хлористого водорода, причем на 1 моль аминотиазола берут 2 моля сульфохлорида. Реакция идет с одновременным образованием моно- и диацильного производного<sup>1</sup> по уравнениям:



В аппарат из нержавеющей стали с рубашкой и мешалкой заливают насыщенный раствор поваренной соли и размешивают в нем пасту аминотиазола, после чего осторожно приливают из мерника 40% раствор щелочи до розового окрашивания на фенолфталеин; затем реакционную массу нагревают до 50—60° и прибавляют рассчитанное количество уретиланбензолсульфохлорида. После двухчасовой выдержки подкислением соляной кис-

<sup>1</sup> Образование диацильного производного является следствием амино-иминной таутомерии гетероциклического амина с атомом азота в гетероцикле (часть I, Ацилирование, § 6).

...кислой реакции  
...производного из его  
...передают на центр  
...и отмыывают водой  
...омыление карбомето  
...раствором щелочи,  
...загрузки смеси ацилиров  
...менно с омылением карб  
...остатка при атоме  
...производных нат  
...уравнениями:



После полного  
добавляют щелочь)  
давливают раствор  
ром технический но

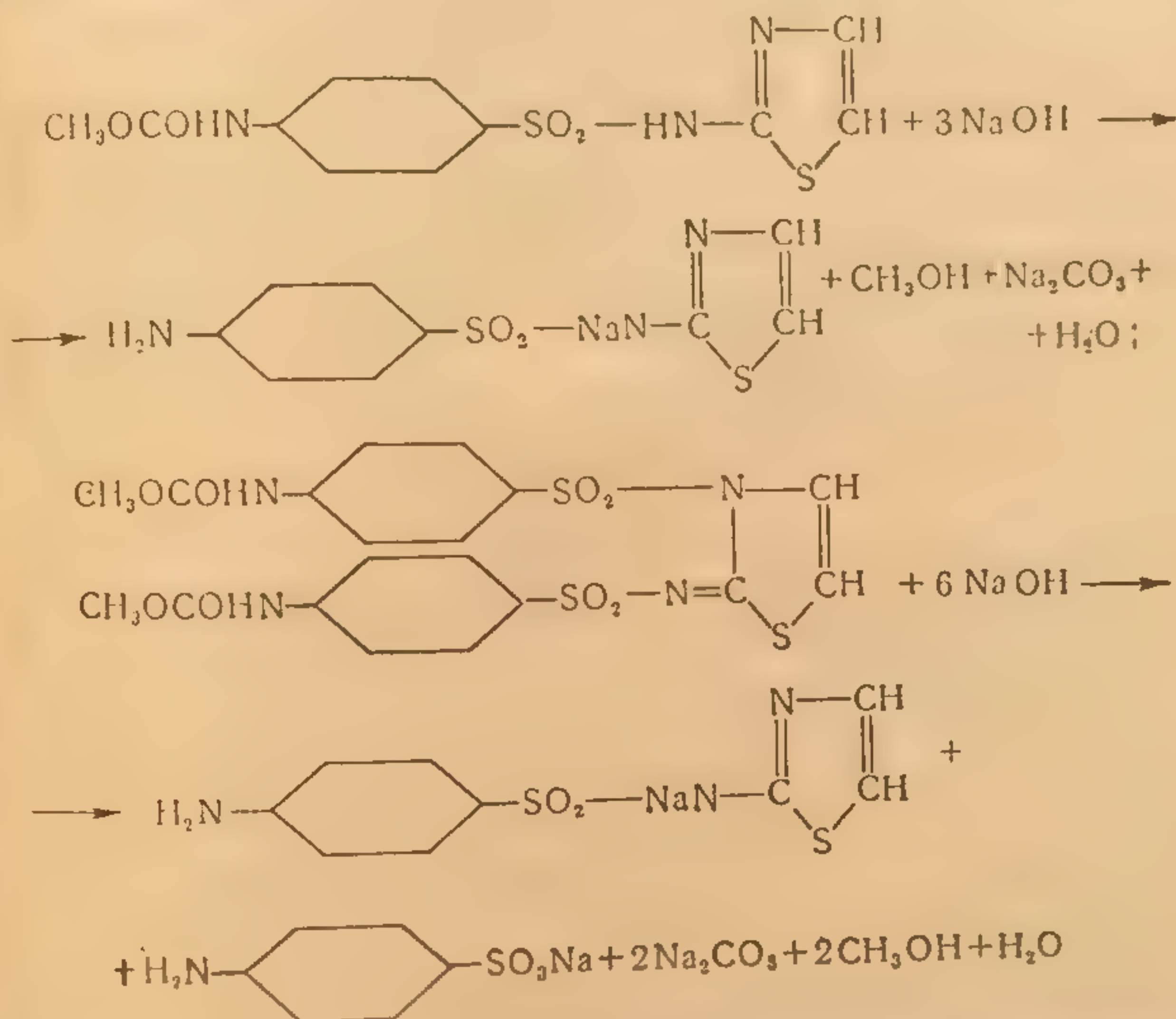
Очистку технич  
парата ведут раство  
и осторожным выде  
ский осадок отфиль

Для получения  
к раствору чистого  
до 70—75°. Получ  
фенолфталеин. К н  
через друк-фильтр



лотой до кислой реакции на конго производят осаждение моноацилированного производного из его растворимой натриевой соли. Затем реакционную массу передают на центрифугу, где смесь ацилированных продуктов отжимают и отмывают водой до исчезновения кислой реакции.

Омыление карбометокси- и дикарбометоксисульфатазидола производят 10% раствором щелочи, который предварительно нагревают до 70°, а после загрузки смеси ацилированных производных доводят до кипения. Одновременно с омылением карбометоксигруппы происходит и гидролиз сульфанильного остатка при атоме азота гетероцикла с образованием из обоих ацилированных производных натриевой соли норсульфазола. Эти реакции выражаются уравнениями:



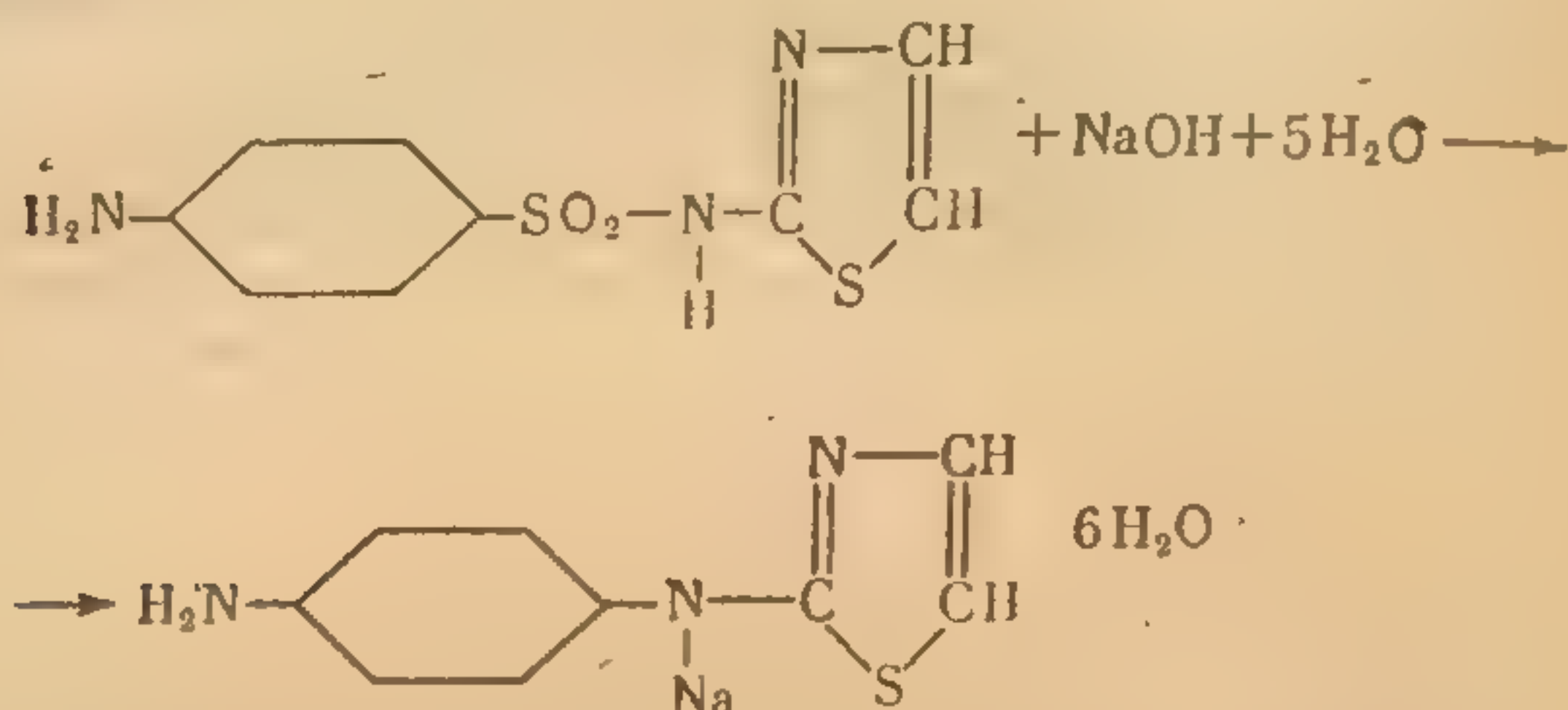
После полного растворения осадка (если растворение не наступает, то добавляют щелочь) в омылитель загружают активированный уголь и пере-  
давливают раствор через друк-фильтр в эмалированный осадитель, в кото-  
ром технический норсульфазол выделяют подкислением соляной кислотой.

Очистку технического продукта для получения фармакопейного пре-  
парата ведут растворением его в щелочи, обработкой активированным углем  
и осторожным выделением 10% соляной кислотой. Выпавший кристалличе-  
ский осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат.

Для получения сульфатазидола-натрия чистый норсульфазол прибавляют  
к раствору чистого едкого натра в дистиллированной воде при нагревании  
до 70—75°. Полученный раствор должен иметь нейтральную реакцию на  
фенолфталеин. К нему добавляют активированный уголь и передавливают  
через друк-фильтр в кристаллизатор, охлаждаемый рассолом до 5—6°.

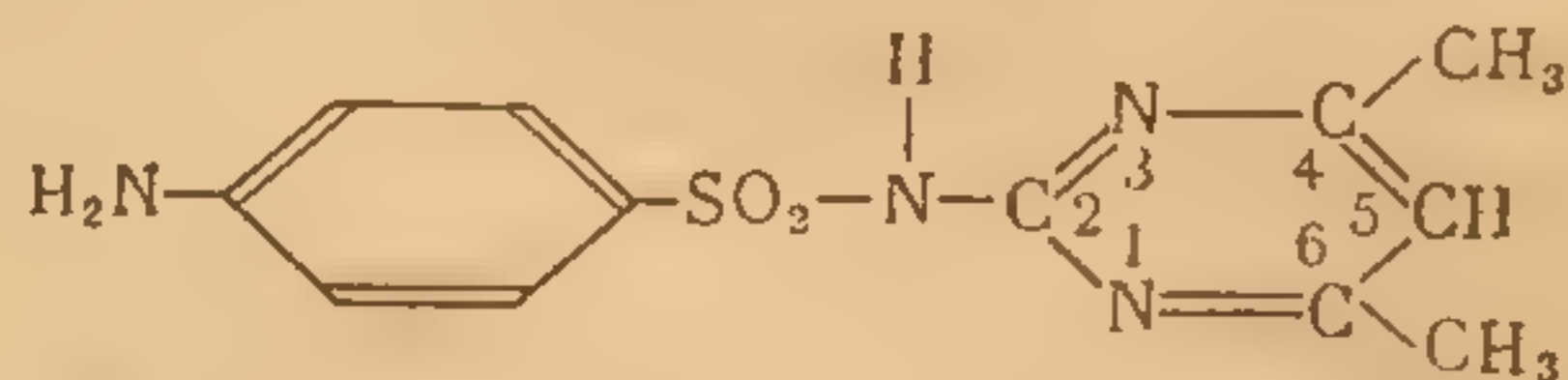


Реакция образования шестиводного норсульфазол-натрия выражается уравнением:



Закристаллизовавшуюся соль отфильтровывают, промывают дистиллированной водой, сушат в вакуум-сушильном шкафу (температура плавления продукта 54°), просеивают и анализируют.

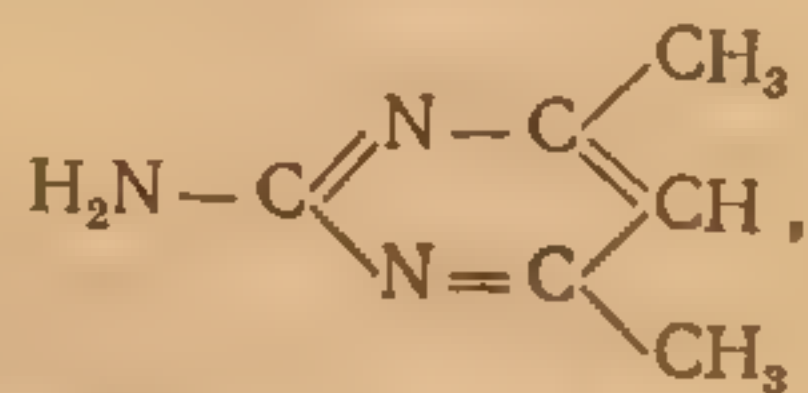
§ 9. Сульфадимезин и его производство. Сульфадимезин, или 2-сульфаниламидо-4,6-диметилпиримидин (ГФVIII, Первое дополнение, 47),



представляет собой белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок слабогорького вкуса. Трудно растворим в воде и органических растворителях, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах (в том числе и в аммиачной воде). Температура плавления 196—200°.

Сульфадимезин—такой же эффективный лечебный препарат, как и сульфидин, но не дает токсических явлений и осложнений со стороны почек. Благоприятное терапевтическое действие сульфадимезина зависит, повидимому, от наличия пиримидиновой группировки, встречающейся как в снотворных лекарственных препаратах (барбитуратах), так и в природных пуриновых алкалоидах.

Так же, как и в производстве сульфидина и норсульфазола, основной стадией синтеза сульфадимезина является получение амидного компонента, т. е. 2-амино-4,6-диметилпиримидина:



который можно образовать конденсацией молекулы енольной формы ацетилацетона с гуанидином по схеме:

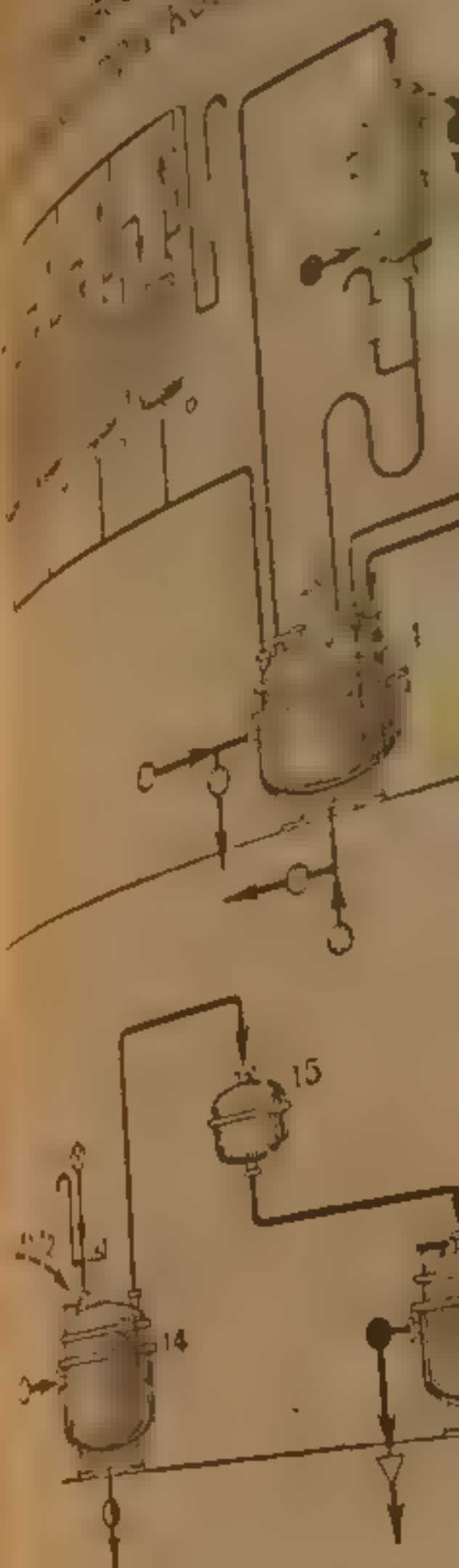
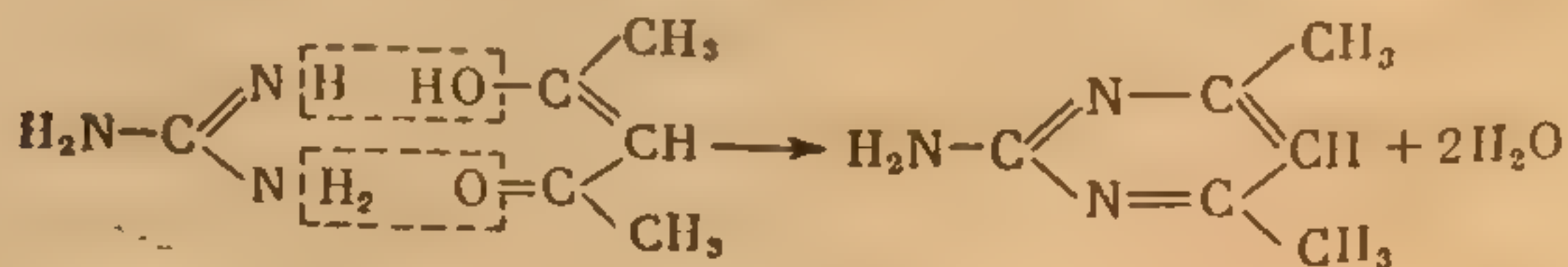
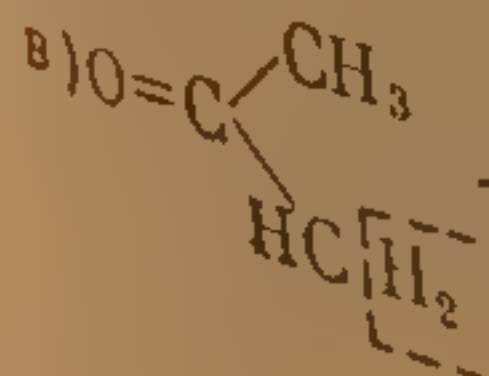
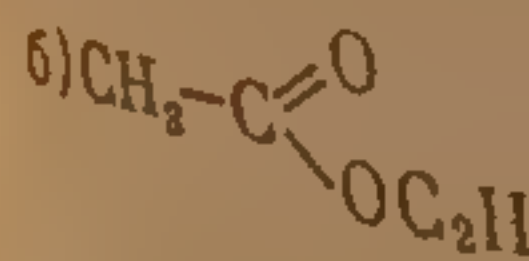
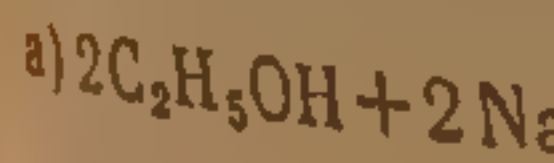


Рис. 82. Схе

1-аппарат для получения натрия; 4-мерник для абсолютного спирта; 7-аппарат для получения аммиака; 10-мерник для воды; 11-кристаллизатор; 15-друк-фильтр; 16-

ствия алкоголята натрия и перегруппировки



Для получения с рубашкой, мешающей паром, а охлаждающей парата, которая э



Натриевое производное енольной формы ацетилацетона в свою очередь получается при конденсации ацетона с уксусноэтиловым эфиром в присут-

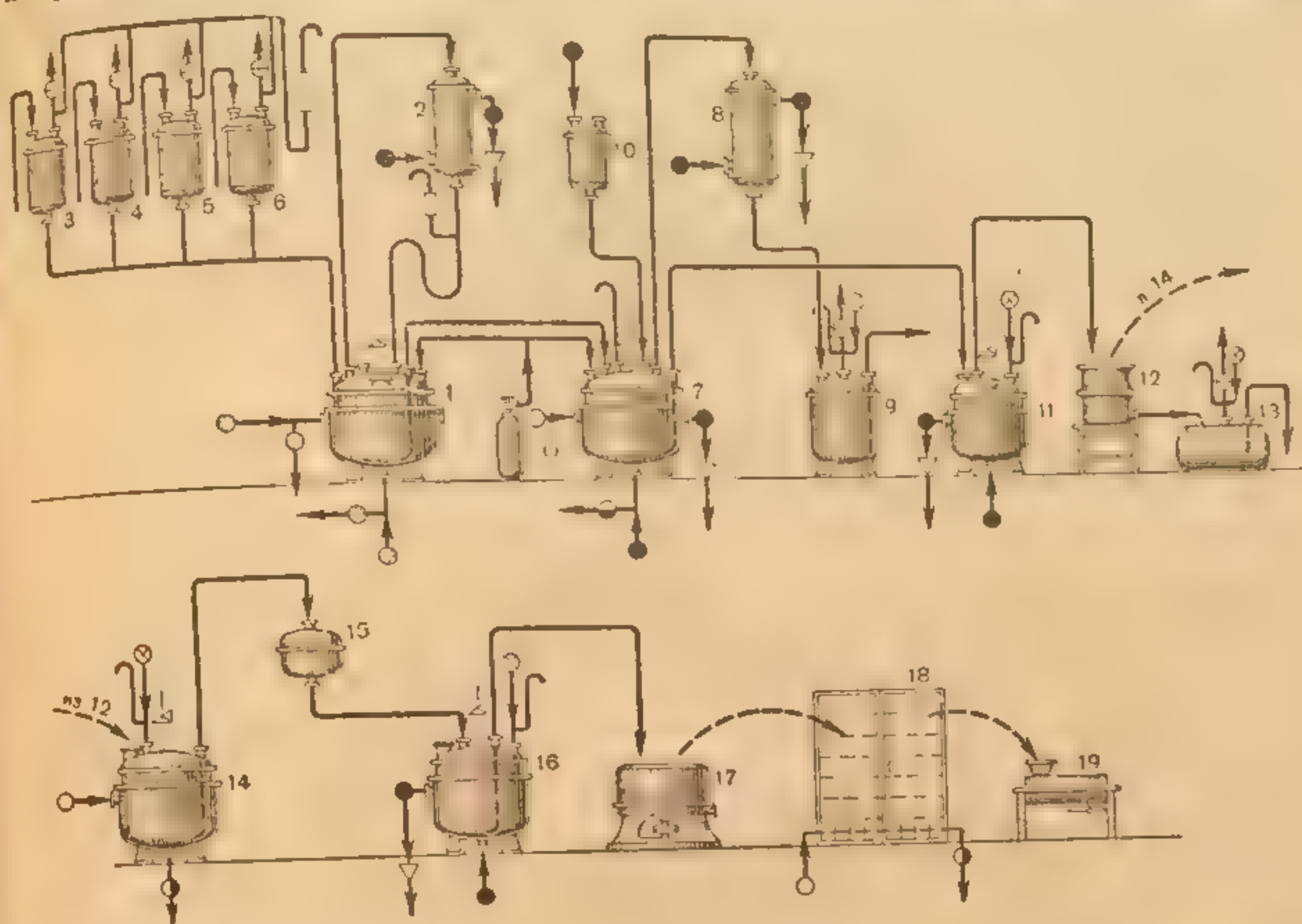
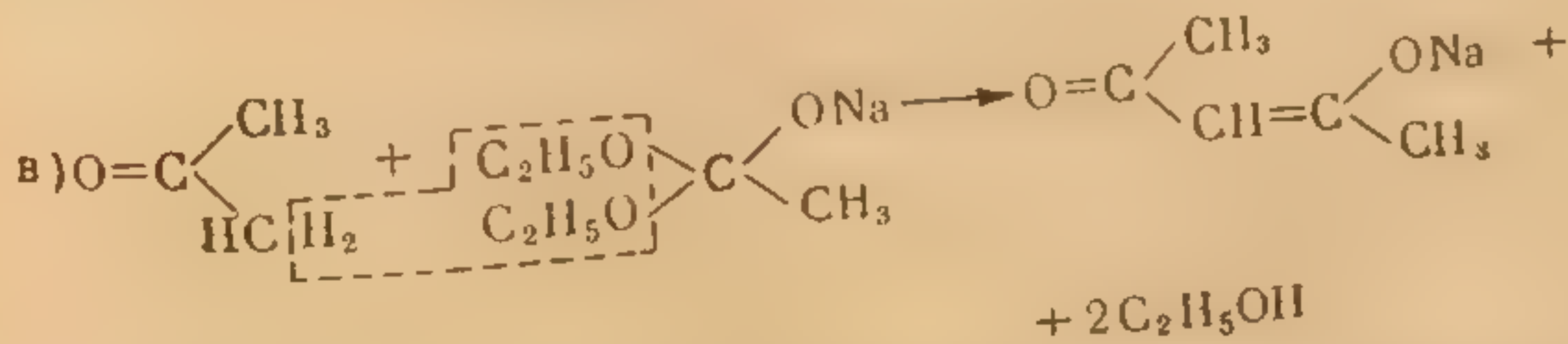
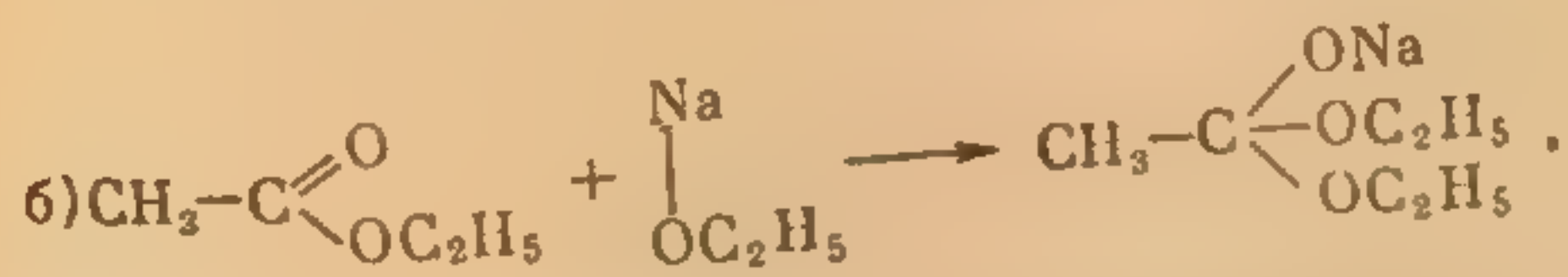
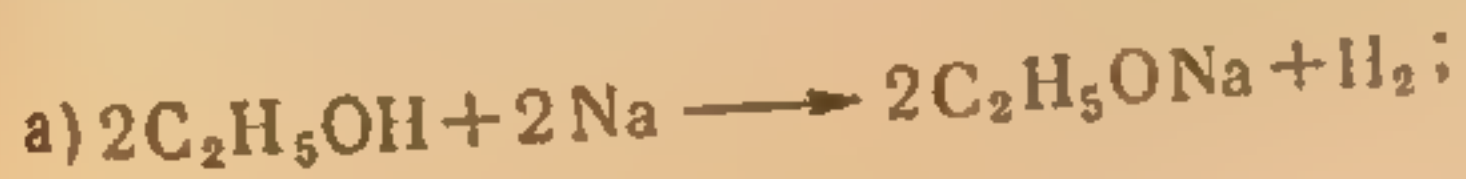


Рис. 82. Схема производства аминодиметилпиримидина.

1—аппарат для получения натрий-ацетилацетона; 2—обратный холодильник; 3—мерник для толуола; 4—мерник для абсолютного спирта; 5—мерник для этилацетата; 6—мерник для ацетона; 7—аппарат для получения аминодиметилпиримидина; 8—холодильник; 9—приемник отгона; 10—мерник для воды; 11—кристаллизатор; 12—нутч-фильтр; 13—монтеж; 14—перекристаллизатор; 15—друк-фильтр; 16—кристаллизатор; 17—центрифуга; 18—сушилка; 19—сеялка.

ствии алкоголята натрия в среде безводного толуола (см. часть I, Конденсации и перегруппировки, § 4) по реакциям:



Для получения натрий-ацетилацетона (рис. 82) служит аппарат с рубашкой, мешалкой и обратным холодильником. Нагревают аппарат паром, а охлаждают водой через два змеевика, помещенных в рубашку аппарата, которая заполнена маслом.



Охлаждение обратного холодильника производят водой через змеевик, помещенный в наполненную маслом обечайку холодильника. Вентили для пара и воды, а также мотор мешалки находятся за стеной в соседнем помещении.

Перед загрузкой все сырье проверяют на отсутствие влаги.

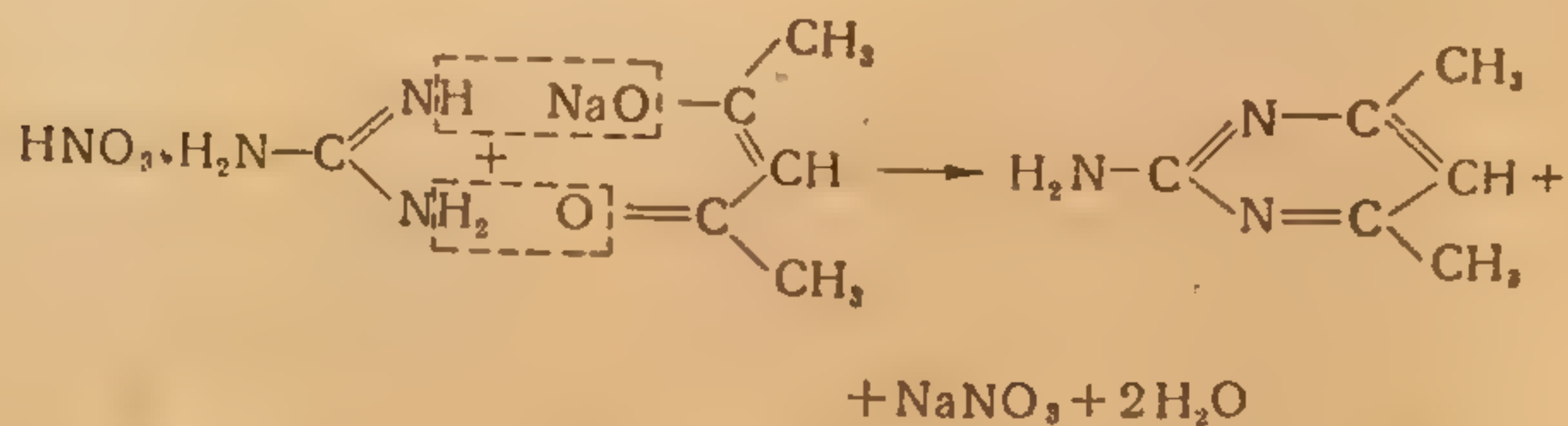
В аппарат загружают толуол и при температуре 50° начинают добавлять металлический натрий, нарезанный кусками по 20—30 г. К концу загрузки натрия температура достигает 75° (натрий при этом не плавится, так как его температура плавления 98°). При этой температуре постепенно прибавляют абсолютный спирт, регулируя скорость приливания спирта по работе обратного холодильника (следя за конденсатом в фанаре холодильника).

Образуется алкогольат по реакции «а», для полного окончания которой температуру повышают до 100°, а затем снижают до 35° и при этой температуре загружают сначала этилацетат, а затем ацетон (оба реагента должны быть абсолютно безводными).

Конденсация этилацетата с ацетоном идет по реакциям «б» и «в», причем производят нагрев до 70°. После часовой выдержки температуру снижают до 20—25° и реакционную массу выгружают в герметически закрываемые приемники (для предохранения от влаги и углекислоты воздуха). Она представляет собой темнокрасную жидкость с небольшим количеством осадка.

Далее следует конденсация натрий-ацетилацетона с гуанидином<sup>1</sup>.

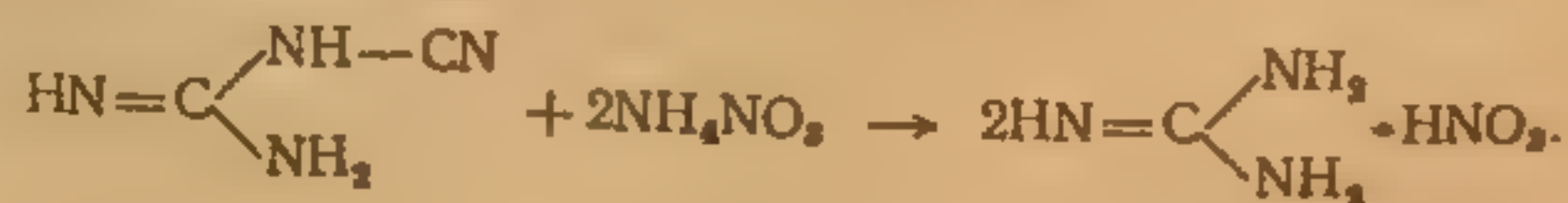
Так как гуанидин представляет собой сильное основание, притягивающее углекислый газ и расплывающееся на воздухе, его применяют в виде хорошо кристаллизующейся азотнокислой соли. Реакция протекает по уравнению:



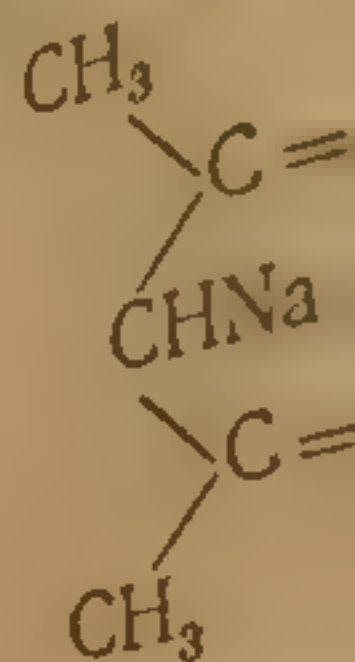
В сухой аппарат загружают натрий-ацетилацетон и производят отгонку смеси толуола, этилацетата, спирта и ацетона до достижения температуры в реакционной массе 100—105°, потом аппарат охлаждают до 20—25° и соскабливают со стенок налипшую массу натрий-ацетилацетона. Затем загружают азотнокислый гуанидин, приливают воду и размешивают в течение получаса.

После этого в реакционную массу пропускают ток углекислоты (из баллона) для нейтрализации избыточной щелочности, получившейся

<sup>1</sup> Гуанидин в виде азотнокислой соли получается сплавлением дициандиамидов с азотнокислым аммонием:

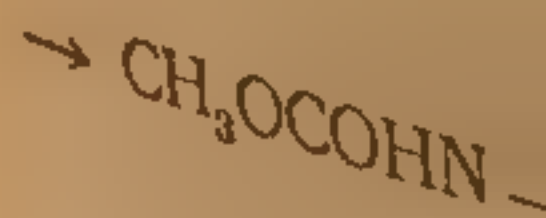
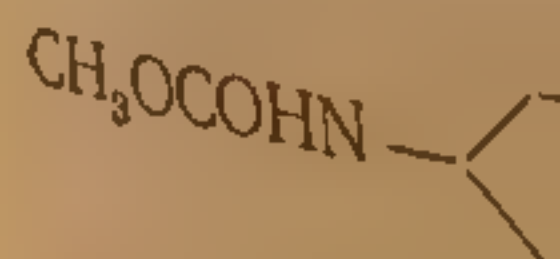


Затем температуру по  
этилацетон разлагает  
уравнению:



По окончании выде  
ают в кристаллизатор,  
ский аминодиметилпир  
содержащего маслянист  
после реакции получе  
масле аминодиметилп  
соляной кислотой и вы

Технический амин  
при нагревании до 80°  
раствор передавливаю  
вают поваренной соль  
дин отфуговывают, су  
Стадию «конденс  
в отличие от ранее рас  
вследствие чего здесь  
получение норсульфа  
щим HCl средством  
также обезвожен, да  
сушат. Реакция аци



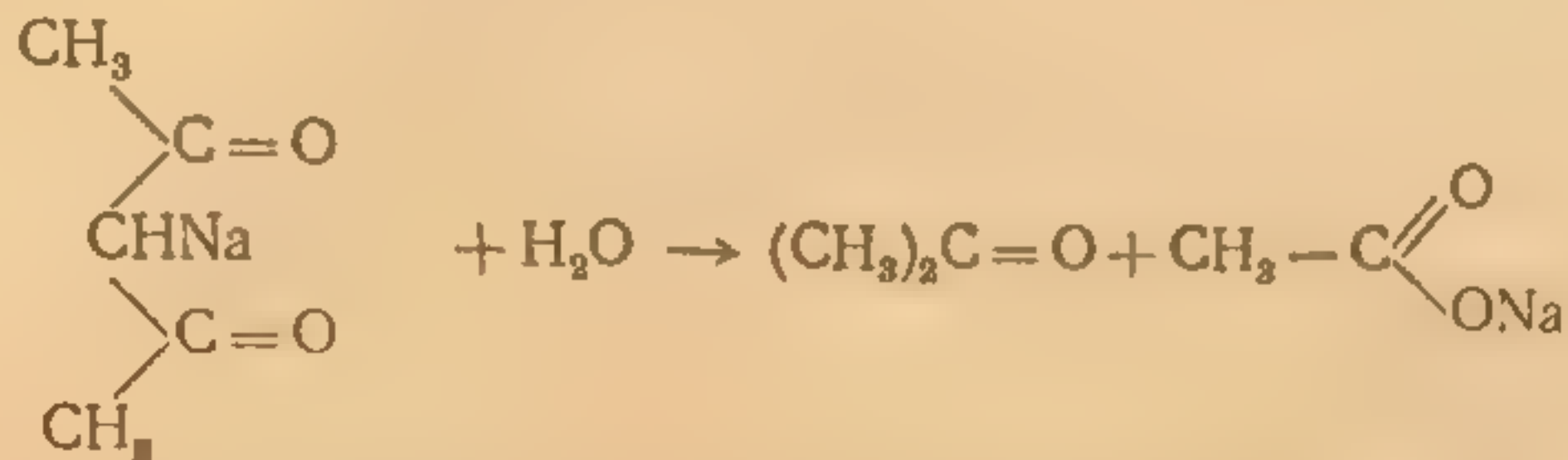
В тщательно  
в котором раство  
пара-уретиланбен  
до 65°, выдержив  
ционную массу о



в результате гидролиза алкоголята. Углекислоту пропускают до исчезновения щелочной реакции на фенолфталеин:



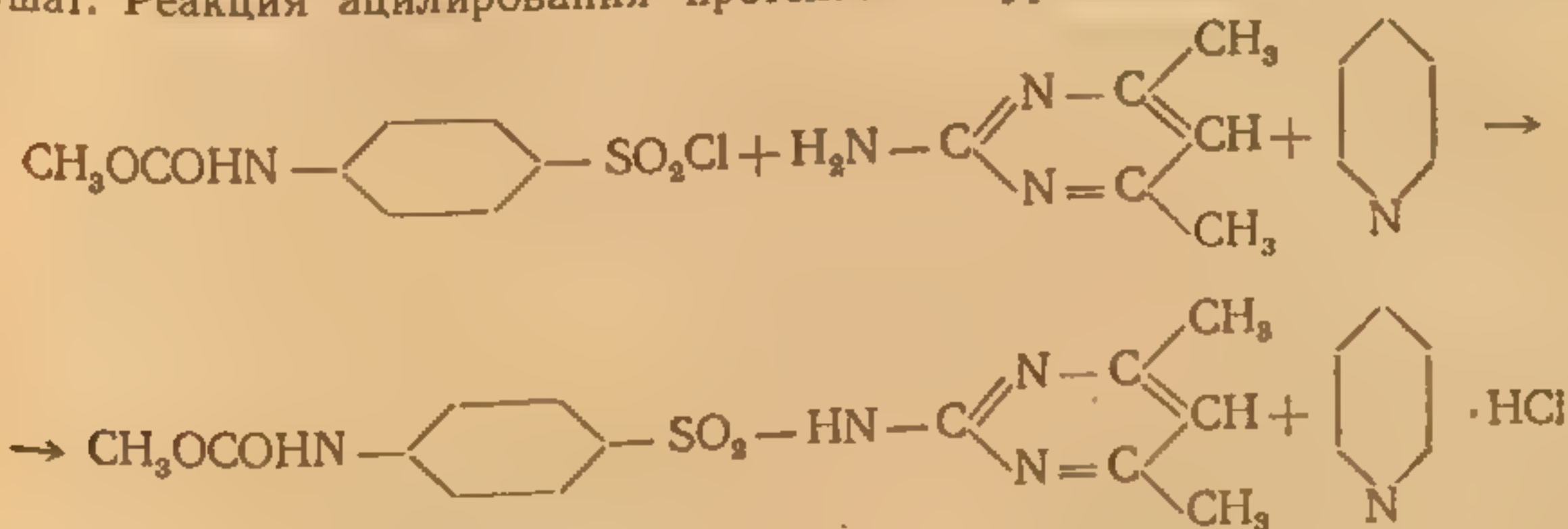
Затем температуру повышают до 90° и выдерживают в течение 5 часов. За это время конденсация заканчивается, а не вошедший в реакцию натрий-ацетилацетон разлагается с образованием ацетона и уксуснокислого натрия по уравнению:



По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до 35° и передают в кристаллизатор, где высаливают сухой поваренной солью. Технический аминодиметилпиримидин отфильтровывают от маточного раствора, содержащего маслянистую примесь (вследствие неполноты отгонки толуола после реакции получения натрий-ацетилацетона). Содержащийся в этом масле аминодиметилпиримидин может быть извлечен размешиванием с соляной кислотой и выделен последующим подщелачиванием водного слоя.

Технический аминодиметилпиримидин очищают растворением в воде при нагревании до 80° с добавлением активированного угля. Полученный раствор перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор, где высаливают поваренной солью. Выпавший при охлаждении аминодиметилпиримидин отфильтровывают, сушат при 40° и просеивают через сито.

Стадию «конденсации» аминодиметилпиримидина с сульфохлоридом, в отличие от ранее рассмотренных производств, проводят в отсутствии воды, вследствие чего здесь не образуется диацильного производного (сравните получение норсульфазола). Реакционной средой и одновременно связывающим HCl средством служит сухой пиридин. Сульфохлорид должен быть также обезвожен, для чего его перекристаллизовывают из дихлорэтана и сушат. Реакция ацилирования протекает по уравнению:



В тщательно высушенный аппарат (рис. 83) загружают сухой пиридин, в котором растворяют сухой аминодиметилпиримидин и добавляют сухой пара-уретиланбензолсульфохлорид. Затем реакционную массу нагревают до 65°, выдерживают при этой температуре 4 часа, добавляют воду и реакционную массу охлаждают до 20—25°.



После кристаллизации в течение 7 часов карбометоксисульфадимезин отфильтровывают и промывают водой. Фильтрат и первые промывные воды идут на регенерацию содержащегося в них пиридина. При правильном проведении реакции конденсации полученный карбометоксисульфадимезин идет непосредственно на омыление.

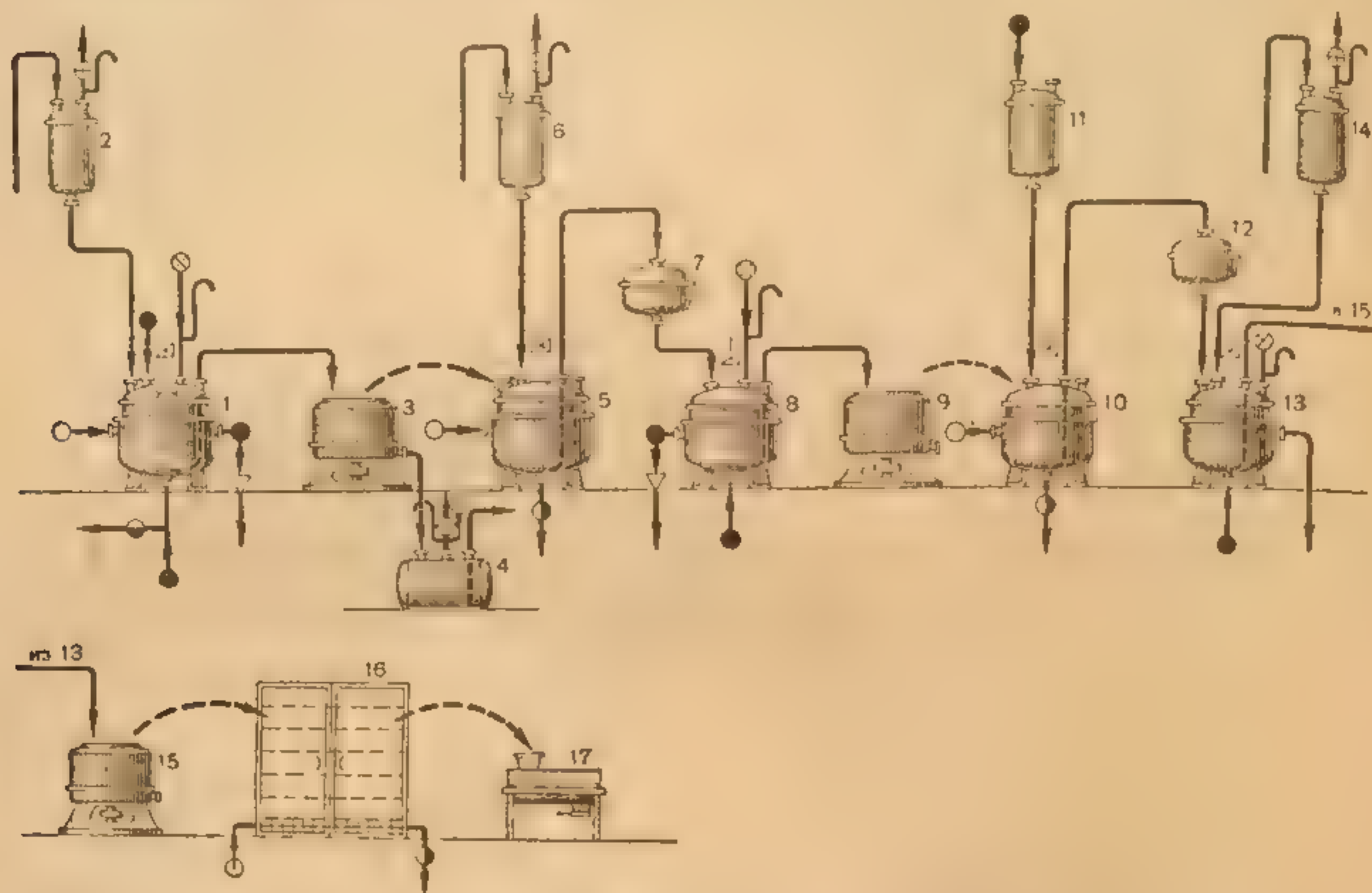


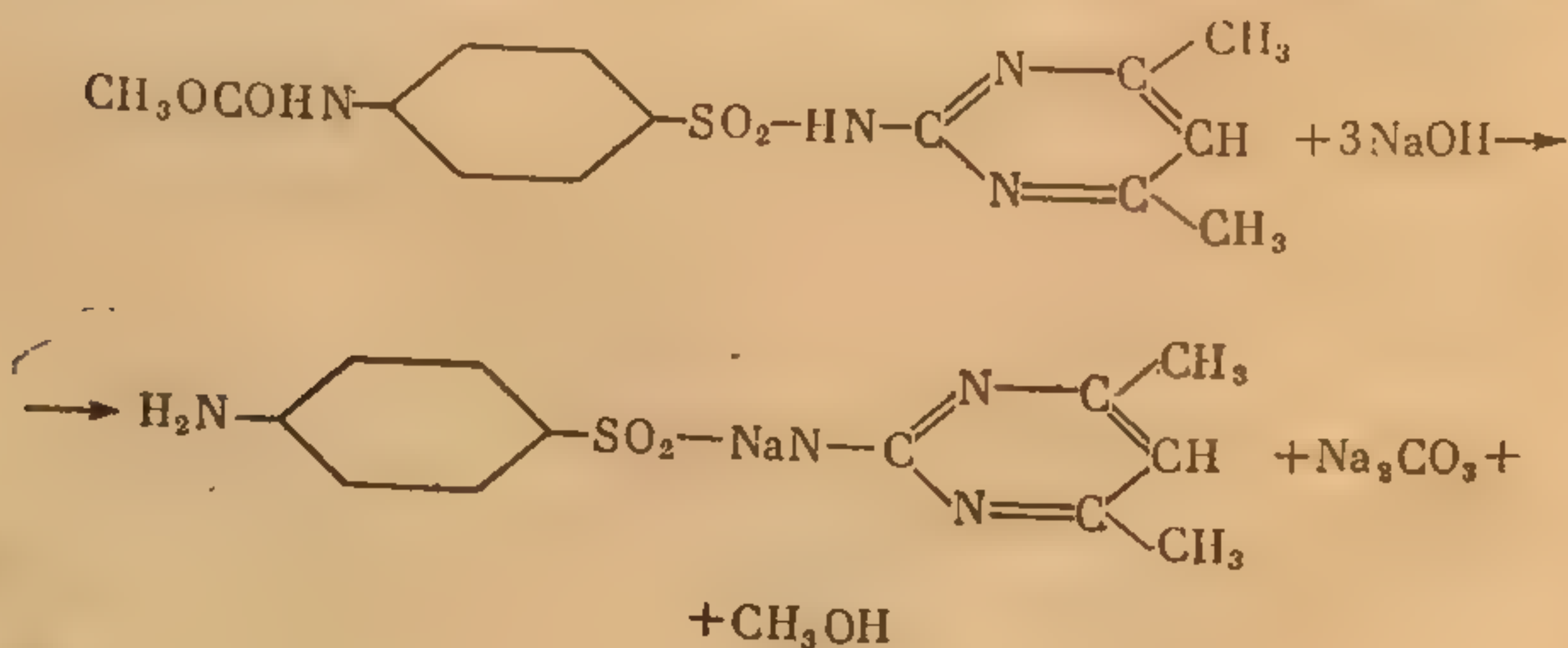
Рис. 83. Схема производства сульфадимезина.

1—аппарат для ацилирования; 2—мерник для пиридина; 3—центрифуга; 4—приемник для водного пиридина; 5—омылитель; 6—мерник для раствора щелочи; 7—друк-фильтр; 8—кристаллизатор; 9—центрифуга; 10—перекристаллизатор; 11—мерник для воды; 12—друк-фильтр; 13—осадитель; 14—мерник для соляной кислоты; 15—центрифуга; 16—сушилка; 17—сеялка

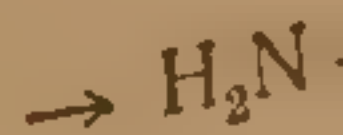
Если же продукт получился смолистым (вследствие повышения температуры или недостаточной сухости реагентов), его подвергают очистке.

Для очистки карбометоксисульфадимезин растворяют в водном аммиаке при нагревании до  $65^\circ$  с применением активированного угля, фильтруют и выделяют подкислением соляной кислотой до кислой реакции на конго.

Омыление проводят 5% раствором едкого натра (с учетом влажности пасты), взятого из расчета 3 моля едкого натра на 1 моль карбометоксисульфадимезина:



Стерилизацию проводят при температуре  $120^\circ$  в течение 30 минут. Стерилизованный уголь и порошок кристаллизатора, где высаливают натриевую соль сульфадимезина, производят очистку в воде при нагревании до  $65^\circ$  с применением активированного угля. Затем разбавляют щелочью до pH 10-11 и высаливают аммонийной солью. Аммонийную соль не хлористым аммонием образуют аммонийную соль.



Натриевую соль растапливают на активированном угле.

Фильтр в кристаллизаторе на лакмус чистой 15% соляной кислотой до pH 18-20 и через 1-2 часа реакция на ион хлора.

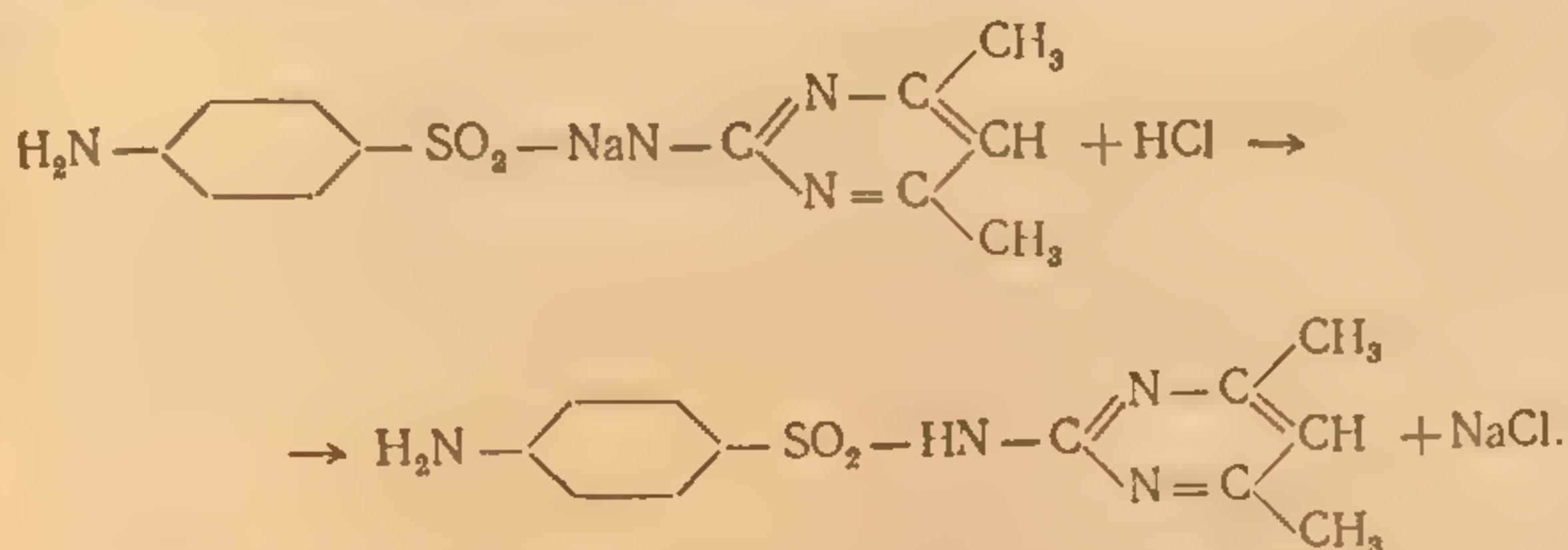
Промытый сульфадимезин сушат и сдают на контроль.

1. Каково строение сульфадимезина?
2. Каково фармакологическое действие сульфадимезина?
3. На какие основные группы делится сульфадимезин?
4. Напишите формулу сульфадимезина.
5. В чем заключается действие сульфадимезина?
6. Что является общим для сульфадимезина и сульфаниламидов?
7. Что такое белый осадок при реакции сульфадимезина с соляной кислотой?
8. Каковы различия между сульфадимезином и сульфаниламидами?
9. Что такое сульфадимезин?
10. Что такое дисульфадимезин?
11. Что такое сульфадимезин?
12. Каков химизм действия сульфадимезина?
13. Что такое норсульфадимезин?
14. Каков химизм действия норсульфадимезина?
15. Как получают сульфадимезин?
16. Что такое сульфадимезин?
17. Каков химизм действия сульфадимезина?
18. Как производят сульфадимезин?
19. Как выделяют сульфадимезин?



Операцию проводят при 90—95° в течение часа, после чего добавляют активированный уголь и перекачивают раствор через друк-фильтр в кристаллизатор, где высаливают поваренной солью. После охлаждения выпавшую натриевую соль отфуговывают и промывают.

Затем производят очистку натриевой соли сульфадимезина растворением в воде при нагревании с применением активированного угля и последующим высаливанием по предыдущему. Маточный раствор от очистки идет для разбавления щелочи при омылении. Выделение сульфадимезина производят не хлористым аммонием, а соляной кислотой (ввиду его способности образовывать аммонийную соль):



Натриевую соль растворяют в воде при нагревании до 80° с добавлением активированного угля. Полученный раствор перекачивают через друк-фильтр в кристаллизатор и в теплом состоянии (55—60°) нейтрализуют на лакмус чистой 15% соляной кислотой. Затем полученную массу охлаждают до 18—20° и через 2 часа отфуговывают и промывают водой до отсутствия реакции на ион хлора.

Промытый сульфадимезин сушат при 60—70°, затем просеивают, фасуют и сдают на контрольный анализ.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Каково строение сульфаниламидных препаратов и почему они образуют соли с кислотами и щелочами.
2. Каково фармакологическое действие сульфаниламидных препаратов.
3. На какие основные группы делятся сульфаниламидные препараты.
4. Напишите формулы строения отдельных сульфаниламидных препаратов.
5. В чем заключается общий метод синтеза сульфаниламидных препаратов.
6. Что является общим полупродуктом синтеза сульфаниламидных препаратов.
7. Что такое белый стрептоцид и как он получается.
8. Каковы различные пути омыления и выделения сульфаниламида.
9. Что такое сульфацил и чем отличается схема его синтеза от схемы синтеза обычных сульфаниламидов.
10. Что такое дисульфан и какова технология его производства.
11. Что такое сульфидин и какова схема его синтеза.
12. Каков химизм и технология производства амида натрия и аминопиридина по А. Е. Чичибабину.
13. Что такое норсульфазол и какова схема его синтеза.
14. Каков химизм и технология производства хлорированного спирта и аминотиазола.
15. Как получается аминотиазол.
16. Что такое сульфадимезин и какова схема его синтеза.
17. Каков химизм и технология получения натриевого производного ацетилацетона и аминодиметилпиримидина.
18. Как производится «конденсация» аминодиметилпиримидина с сульфохлоридом.
19. Как выделяется и очищается сульфадимезин.



# ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МЫШЬЯК, СУРЬМУ И ВИСМУТ

§ 1. Действие препаратов, содержащих мышьяк, сурьму и висмут. Мышьяк, сурьма и висмут—родственные по своим химическим свойствам элементы V группы периодической системы Менделеева. Поэтому можно ожидать, что препараты, их содержащие, будут иметь сходные лечебные свойства.

Однако ценными лечебными качествами обладают лишь мышьяковые соединения, являющиеся эффективными средствами против болезней, вызываемых животными микроорганизмами (трипанозомами и спирохетами). К таким заболеваниям относится возвратный тиф, сифилис и сонная болезнь.

Что касается соединений с сурьмой и висмутом, то они имеют подчиненное значение и служат лишь дополнителями мышьяковой терапии.

До появления мышьяковых препаратов единственным радикальным средством против сифилиса была ртуть. Однако вследствие большой токсичности ртути для организма лечение ею сопровождается рядом побочных явлений. В силу этого ртутные препараты в настоящее время применяются также лишь в качестве дополнителей к мышьяковым средствам и используются в основном как диуретики (см. Диуретические и противоподагрические средства, § 1 и § 5).

§ 2. Соединения мышьяка и их лечебное применение. Неорганические лекарственные соединения мышьяка были известны с древних времен. Так, природные сернистые соединения—реальгар  $As_2S_3$ , или  $S=As-As=S$ , и аурипигмент  $As_2S_3$ , или  $S=As-S-As=S$ , применялись в Египте при перевязке ран и для приема внутрь как средства, повышающие обмен веществ. Мышьяковый и главным образом мышьяковистый ангидриды применялись как яды.

Неорганические соединения мышьяка чрезвычайно ядовиты и убивают большинство микроорганизмов, хотя имеются виды плесени, которые развиваются на мышьяковистых соединениях за счет кислорода последних, переводя их в еще более ядовитый газообразный мышьяковистый водород ( $AsH_3$ ).

В то же время для борьбы с возбудителями болезней неорганические соединения мышьяка совершенно непригодны в силу чрезмерной их токсичности (отношение  $\frac{T}{C}$  для них равно или меньше единицы). В очень небольших дозах они лишь способствуют обмену веществ и действуют как хорошие укрепляющие средства. К таким соединениям относится мышьяковистый ангидрид  $As_2O_3$ , раствор калиевой соли метамышьяковистой кислоты, или арсенита калия  $KAsO_2$ , и мышьяковокислый

...или арсенат  
...не превышает 0,02  
...можно объяснить  
...и тем самым  
...восстановит  
...сходными свойствами  
...пятивалентного мышьяка

...окись какодила  
...запахом, то они  
...внутреннего приме  
...Из алифатических сое  
...мулирующих обмен веще  
...известные мышьяковой к  
...левая соль метиларсоно  
(ГФVIII, 71); из ряд  
...арсиновой (какодиловой)  
( $CH_3$ )<sub>2</sub>(NaO) AsO·3H<sub>2</sub>O (I  
В организме эти со  
их приема выдыхаемый  
яется промежуточным

Однако только аро  
ходимой для борьбы  
(см. Введение, § 2).

По своему химичес  
они делятся на соедин  
§ 3. Ароматические  
член ряда ароматическ  
арсоновая кислота—не  
токсичности.

По этой же причин  
ного применения.

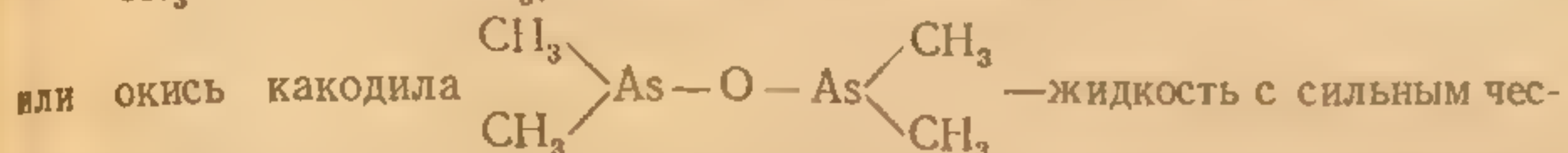
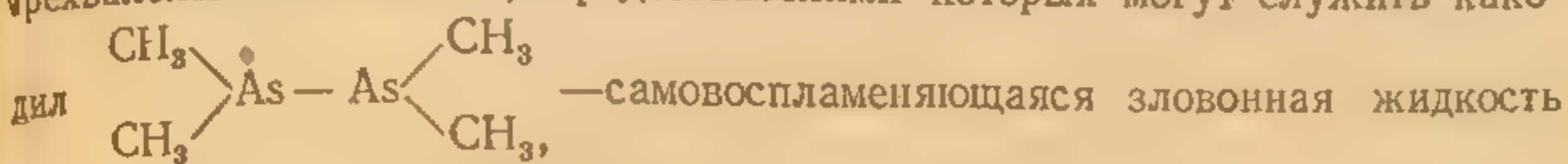
Только при налич  
при совместном прис  
ценные лекарственные  
Простейшее соедин  
арсаниловая, кислота  
сульфаниловой кислот





натрий, или арсенат натрия  $\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , однократный прием которых не превышает 0,003 г (ГФVIII, 6, 340 и 370). Действие этих препаратов можно объяснить способностью мышьяка легко изменять свою валентность и тем самым служить катализатором при физиологических окислительно-восстановительных процессах.

Сходными свойствами обладают и органические алифатические производные пятивалентного мышьяка. Что касается алифатических соединений трехвалентного мышьяка, представителями которых могут служить како-



ночным запахом, то они настолько ядовиты, что совершенно непригодны для внутреннего применения.

Из алифатических соединений пятивалентного мышьяка в качестве стимулирующих обмен веществ препаратов применяются метилированные производные мышьяковой кислоты  $(\text{HO})_3\text{AsO}$ ; из ряда однозамещенных—динатриевая соль метиларсоновой кислоты, или арренал,  $\text{CH}_3(\text{NaO})_2\text{AsO} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (ГФVIII, 71); из ряда двузамещенных—натриевая соль диметиларсиновой (какодиловой) кислоты, или какодилат натрия,  $(\text{CH}_3)_2(\text{NaO})\text{AsO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (ГФVIII, 380).

В организме эти соединения медленно восстанавливаются, и после их приема выдыхаемый воздух приобретает запах чеснока, что объясняется промежуточным образованием окиси какодила.

Однако только ароматические соединения мышьяка обладают необходимой для борьбы с микроорганизмами терапевтической широтой (см. Введение, § 2).

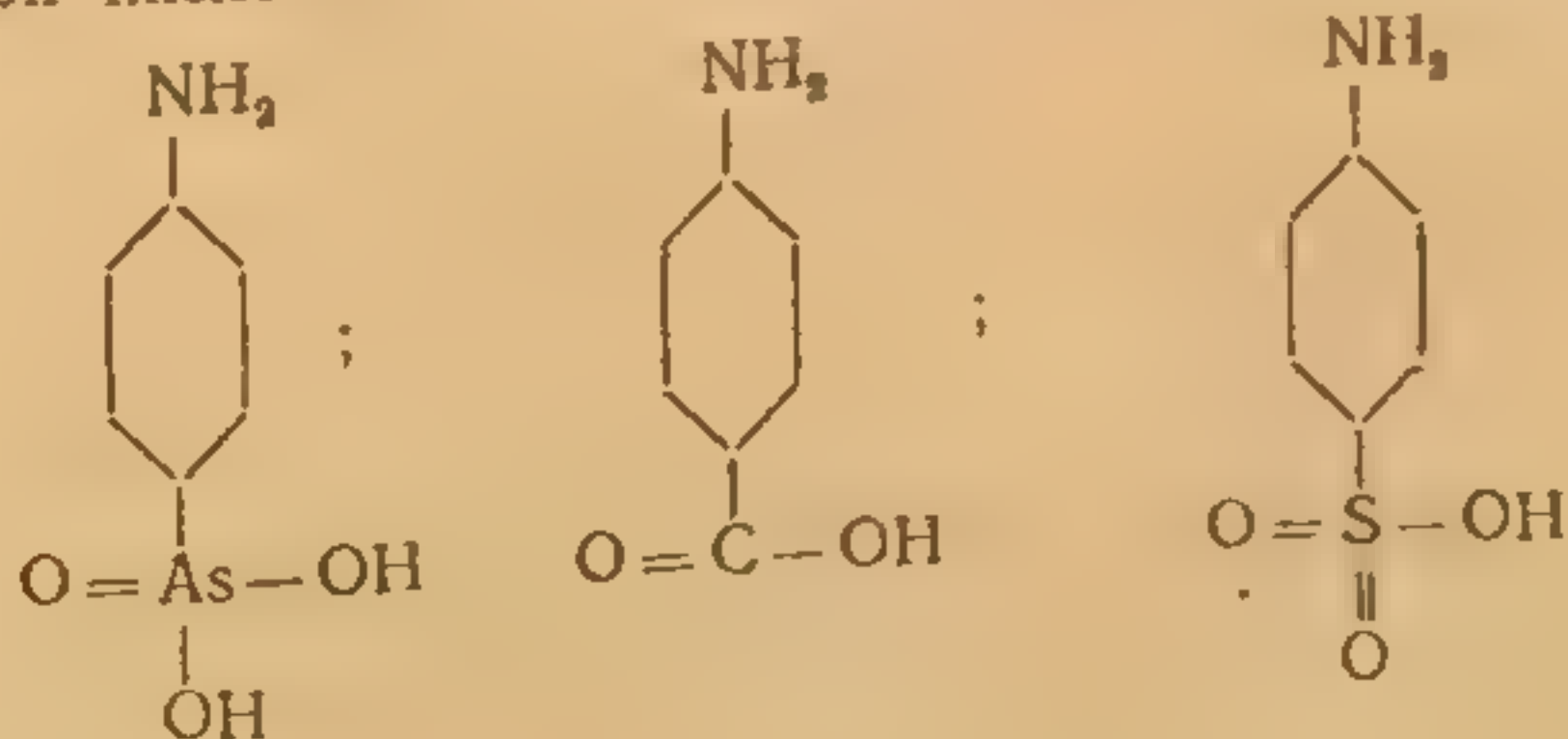
По своему химическому строению и фармакологическим свойствам они делятся на соединения пятивалентного и трехвалентного мышьяка.

§ 3. Ароматические соединения пятивалентного мышьяка. Первый член ряда ароматических соединений пятивалентного мышьяка—фениларсоновая кислота—не имеет терапевтического значения в силу высокой токсичности.

По этой же причине и оксифениларсоновые кислоты не находят лечебного применения.

Только при наличии в качестве заместителя аминогруппы и еще лучше при совместном присутствии гидроксила и аминогруппы получают ценные лекарственные ароматические арсоновые производные.

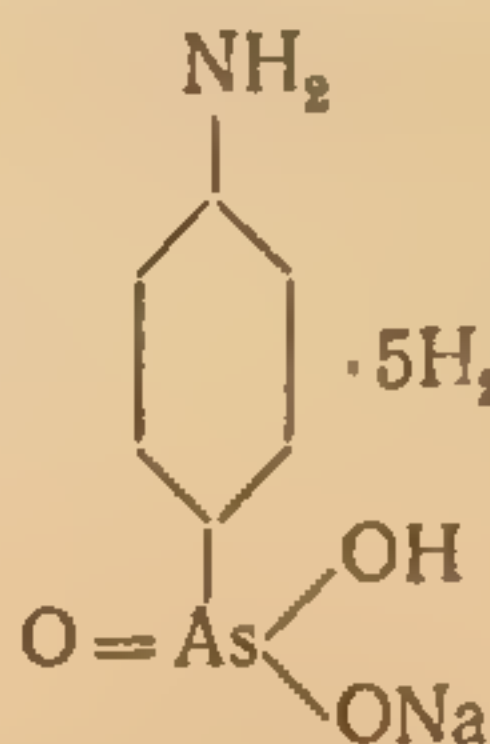
Простейшее соединение этого типа—пара-аминофениларсоновая, или арсаниловая, кислота структурно аналогична пара-аминобензойной и сульфаниловой кислотам:





Соответствующим лекарственным препаратом здесь является атоксил, или моноватриевая соль арсаниловой кислоты, кристаллизующаяся с пятью молекулами воды.

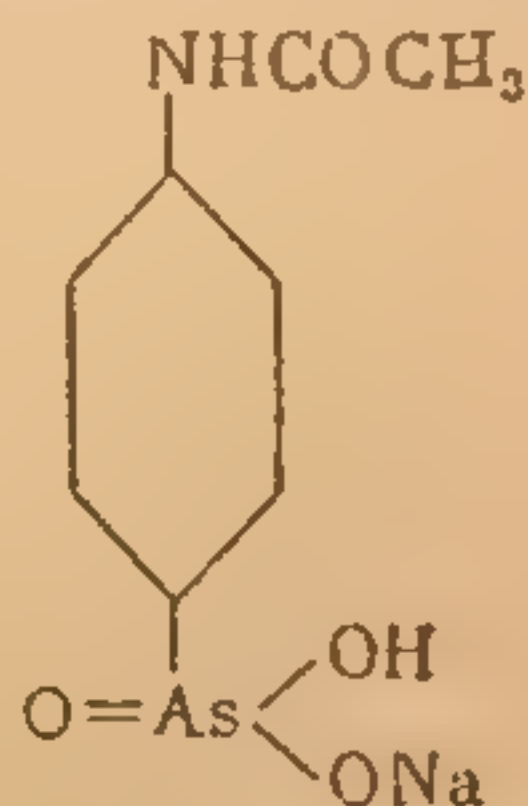
Атоксил (ГФVIII, 74)



·5H<sub>2</sub>O, — белый, легко выветри-

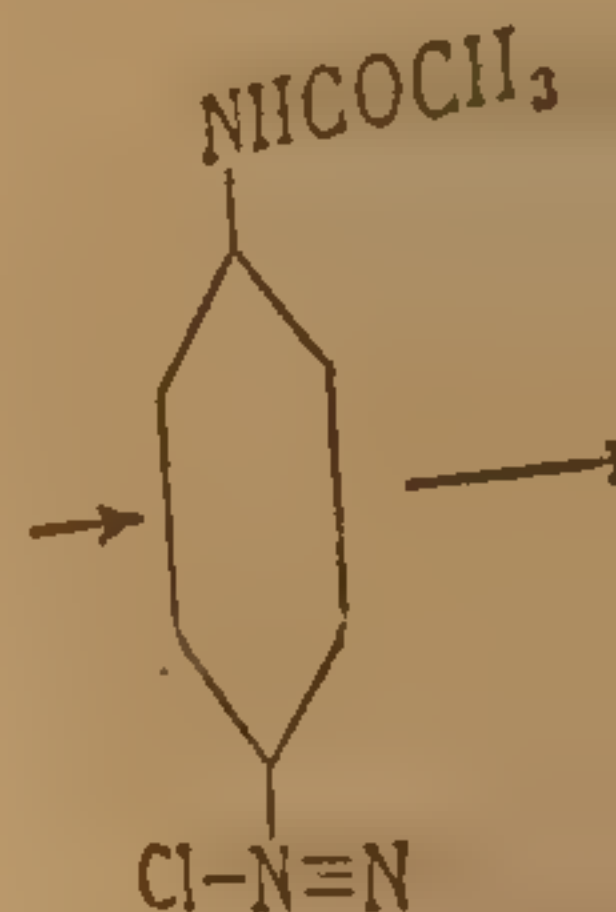
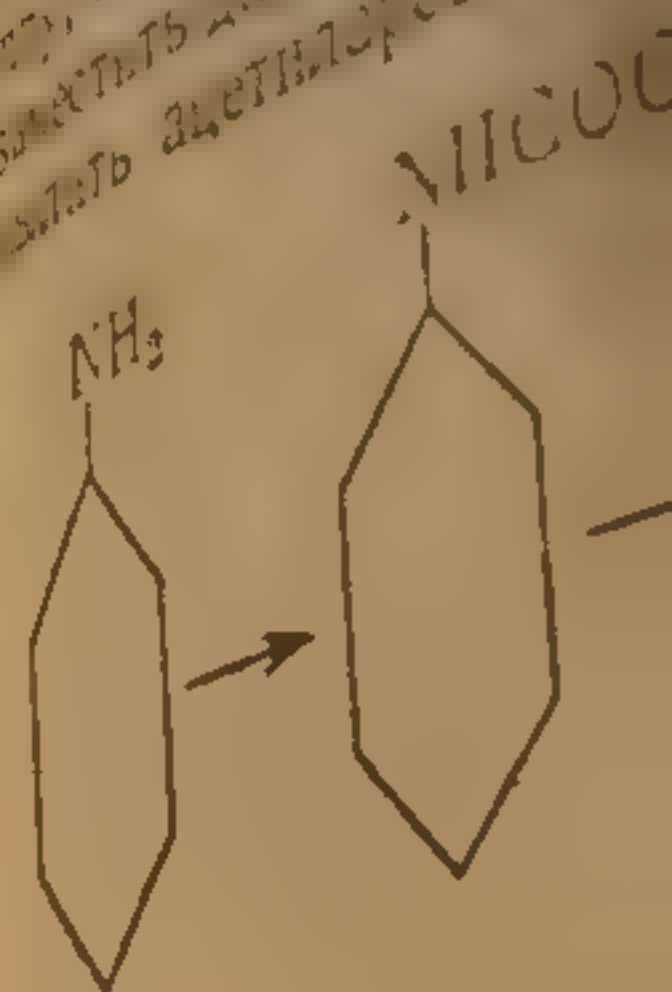
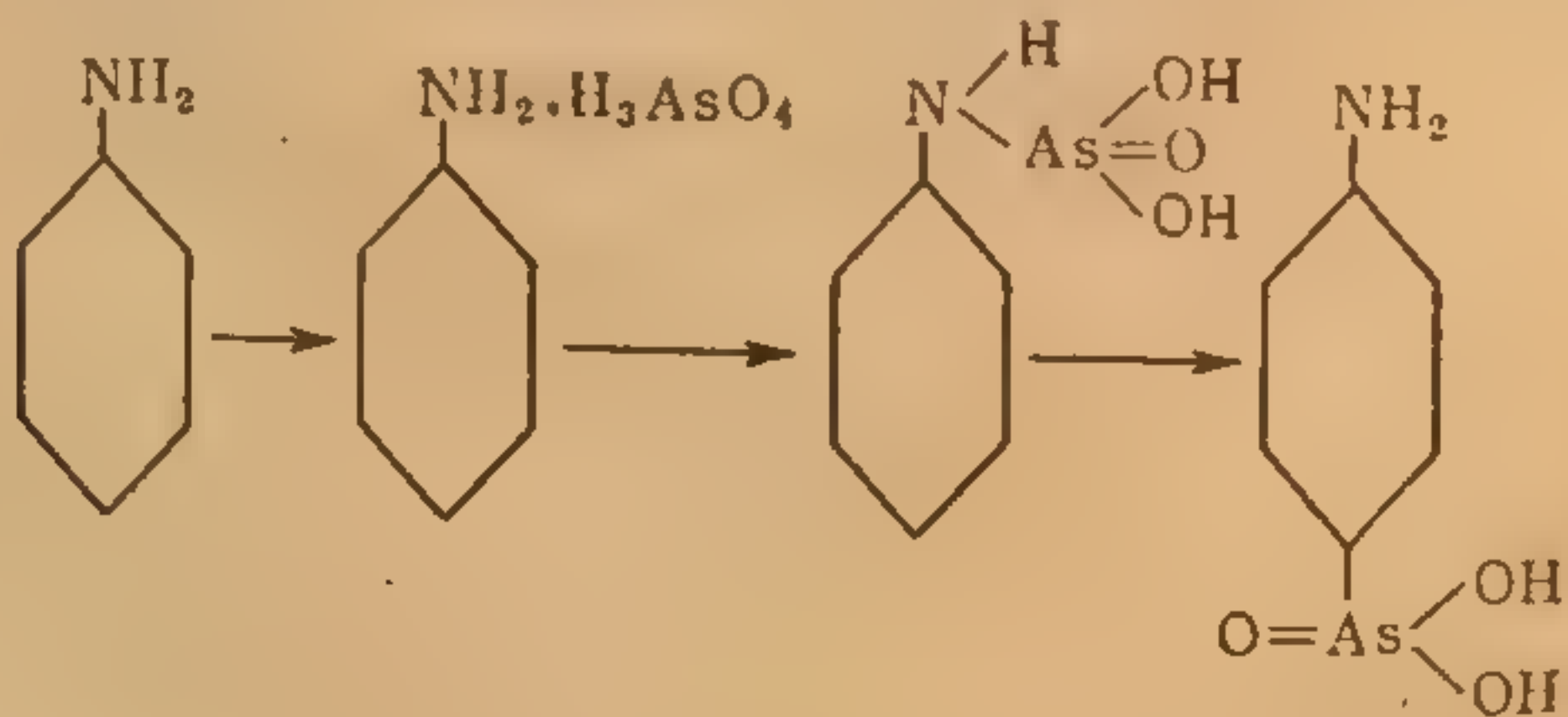
вающийся на воздухе мелкокристаллический порошок слабо соленого вкуса. Хорошо растворяется в воде, образуя раствор нейтральной реакции. При кипячении водных растворов арсоногруппа гидролизуется, вследствие чего растворы атоксила стерилизуют лишь нагреванием до 60—70°. Теоретическое содержание мышьяка в атоксиле 27,3%.

Атоксил эффективен при лечении сонной болезни, но в тех случаях, когда требуется введение больших доз, сказывается его токсическое действие, в частности, на зрительный нерв. В этом отношении значительно менее токсичны ацилированные производные атоксила, например, моноватриевая соль ацетиларсаниловой кислоты, или а р с а ц е т и н:



Синтез арсаниловой кислоты может быть осуществлен из анилина двумя путями:

1. Методом, аналогичным получению сульфаниловой кислоты (см. часть I, Сульфирование, § 9), т. е. нагреванием анилина с мышьяковой кислотой. При этом сначала образуется соль—мышьяковокислый анилин, затем с отщеплением воды—арсанилид, после чего происходит перегруппировка остатка мышьяковой кислоты в пара-положение к аминогруппе:



Этот путь получения арсанило-

ис с лучшим выходом, но более

сложным методом.

Другим ароматическим

мышьяком, которое обладает ис-

темами, является осарсол, ил

Осарсол (ГФVIII)

с содержанием 27—27,6%

едкого натра, углекислой

не плавясь, при 208—210°

Осарсол—очень эффек-

тيفا, дизентерии и маляр

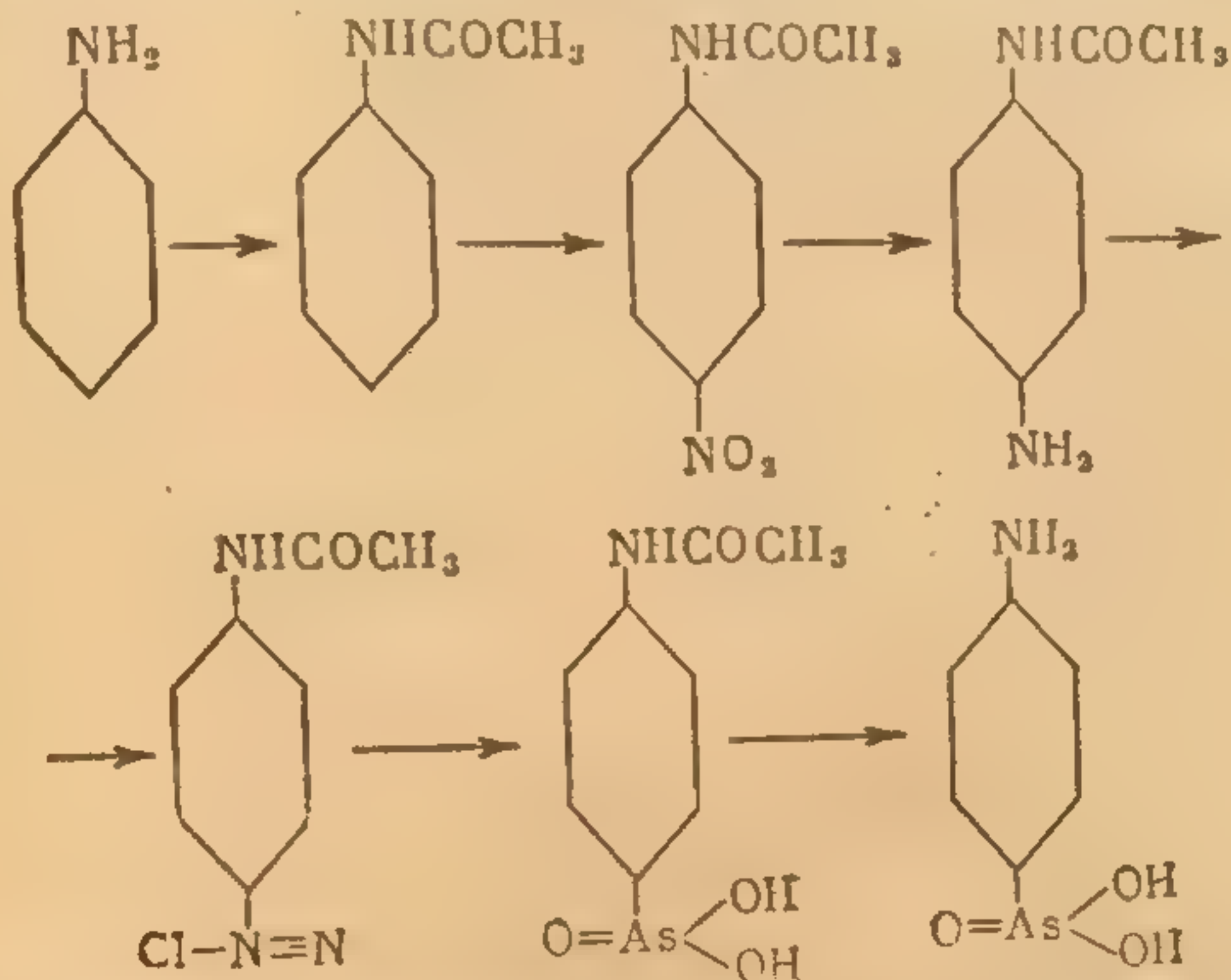
ным противосифилитичес

откуда и получил свое

25 Химия и технология

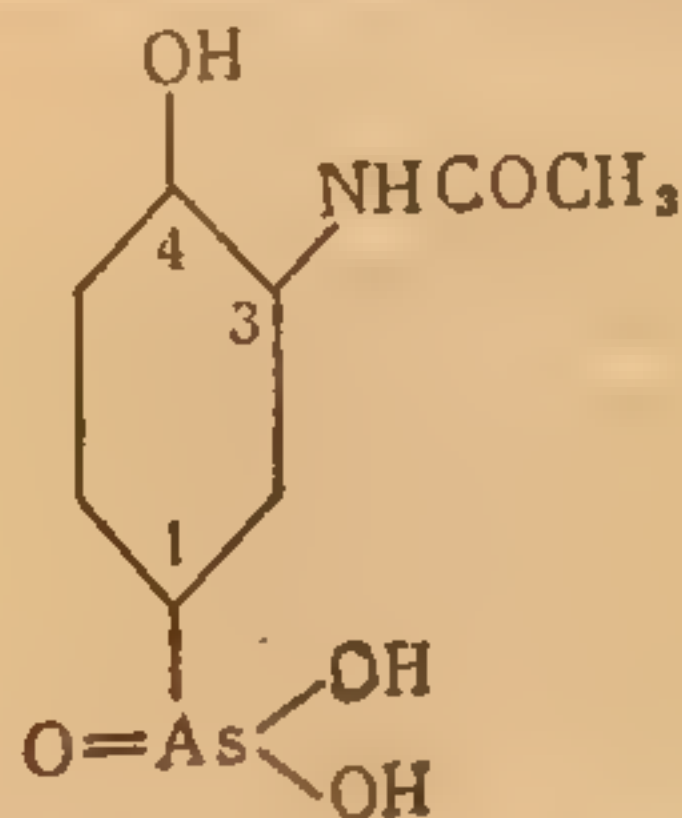


2. Методом введения арсоногруппы диазореакцией. Для этого необходимо предварительно защитить аминогруппу в молекуле анилина ацилированием, затем нитрованием ввести нитрогруппу и восстановить ее в аминогруппу, после чего диазотированием последней и проведением диазореакции заместить диазогруппу остатком мышьяковой кислоты. После этого можно омылить ацетиларсаниловую кислоту:



Этот путь получения арсаниловой кислоты хотя и дает более чистый продукт и с лучшим выходом, но более сложен, поэтому на производстве пользуются первым методом.

Другим ароматическим соединением, содержащим пятивалентный мышьяк, которое обладает исключительно хорошими терапевтическими качествами, является осарсол, или 3-ацетимино-4-оксифениларсоновая кислота:

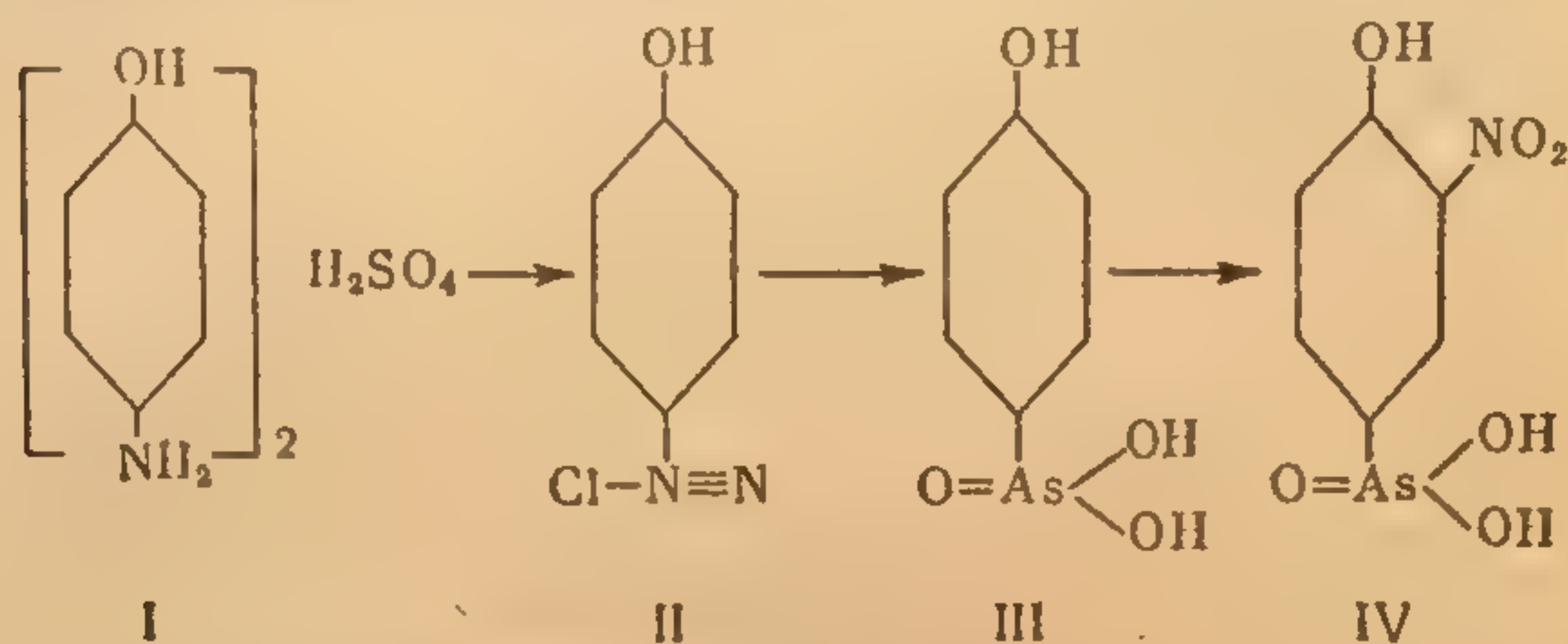


Осарсол (ГФ VIII, 426) — белый мелкокристаллический порошок с содержанием 27—27,6% мышьяка, хорошо растворим в водных растворах едкого натра, углекислой и двууглекислой соды и аммиака. Разлагается, не плавясь, при 208—216°.

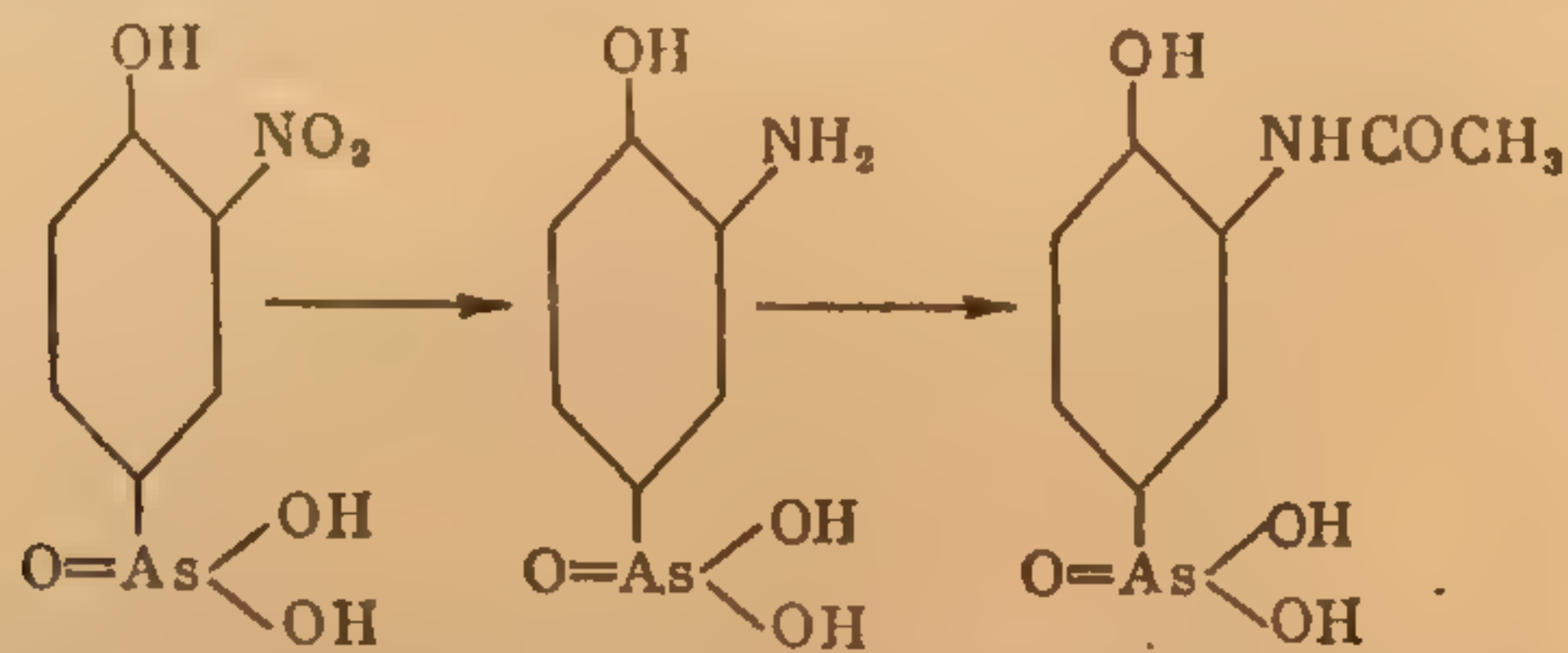
Осарсол — очень эффективное средство против сифилиса, возвратного тифа, дизентерии и малярии. Выпускается в таблетках и является единственным противосифилитическим препаратом, принимаемым через рот (per os), откуда и получил свое название.



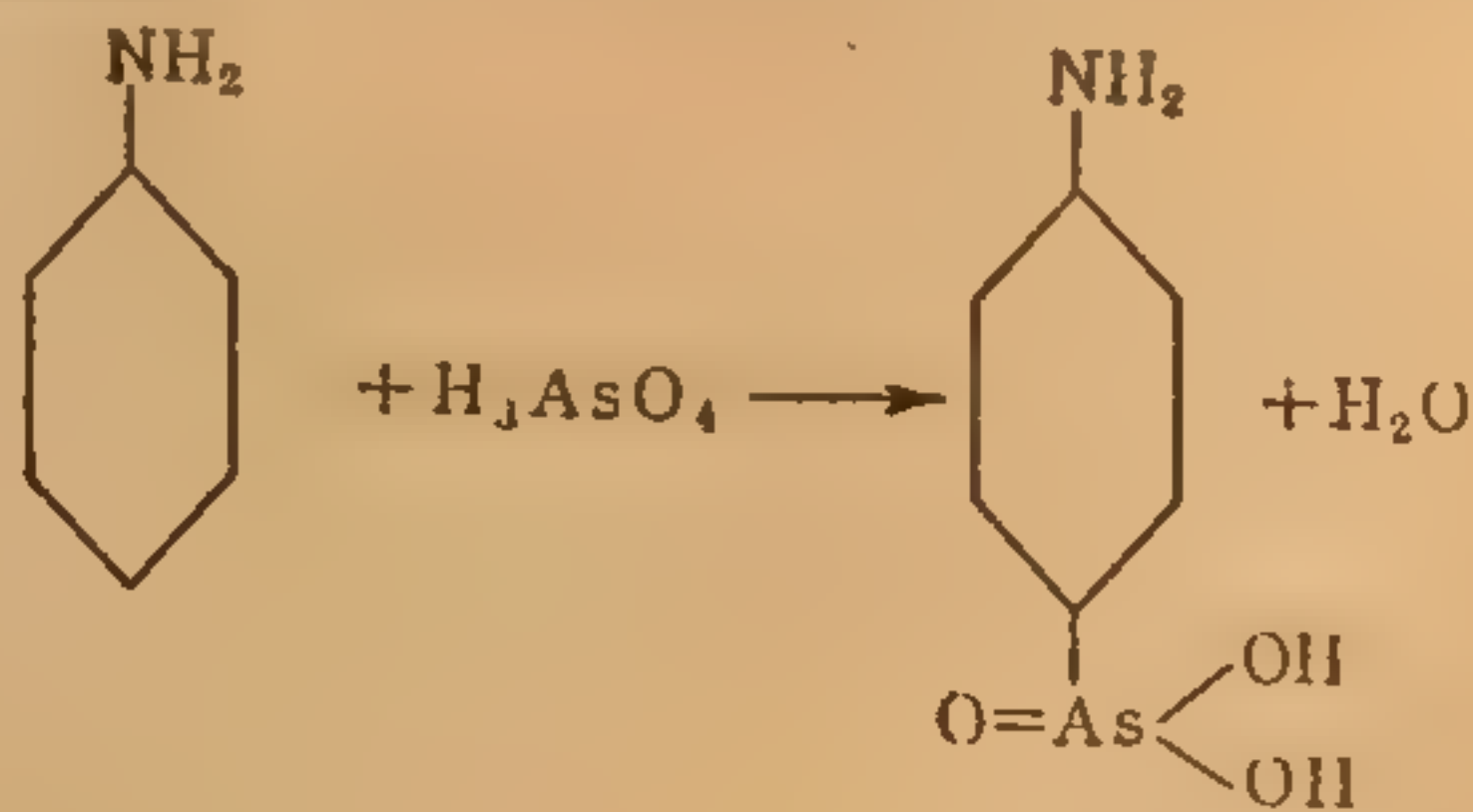
Исходным полупродуктом для синтеза осарсола и ряда других мышьяковых препаратов служит 3-нитро-4-оксифениларсоновая кислота, которая уже в процессе производства того или иного препарата восстанавливается в аминоксипроизводное. Нитрооксифениларсоновую кислоту (IV) получают из сульфата парааминофенола (I) (см. часть I, Восстановление, § 5), который сначала диазотируют, затем полученный хлористый пара-оксифенилдиазоний (II) арсенируют и образовавшуюся при этом пара-оксифениларсоновую кислоту (III) нитруют:



Осарсол из нитрооксифениларсоновой кислоты получается в результате восстановления нитрогруппы в аминокгруппу и последующего ацетилирования ее:



§ 4. Производство атоксила. Для производства атоксила берут свежеперегнанный анилин, который осторожно замешивают с технической 50—55% мышьяковой кислотой в аппарате из нержавеющей стали с электронагревом. Затем сиропообразную реакционную массу нагревают при 165° в течение 7—8 часов. Как было уже сказано, происходящая реакция арсенирования идет в несколько последовательных фаз и может быть выражена суммарно уравнением:

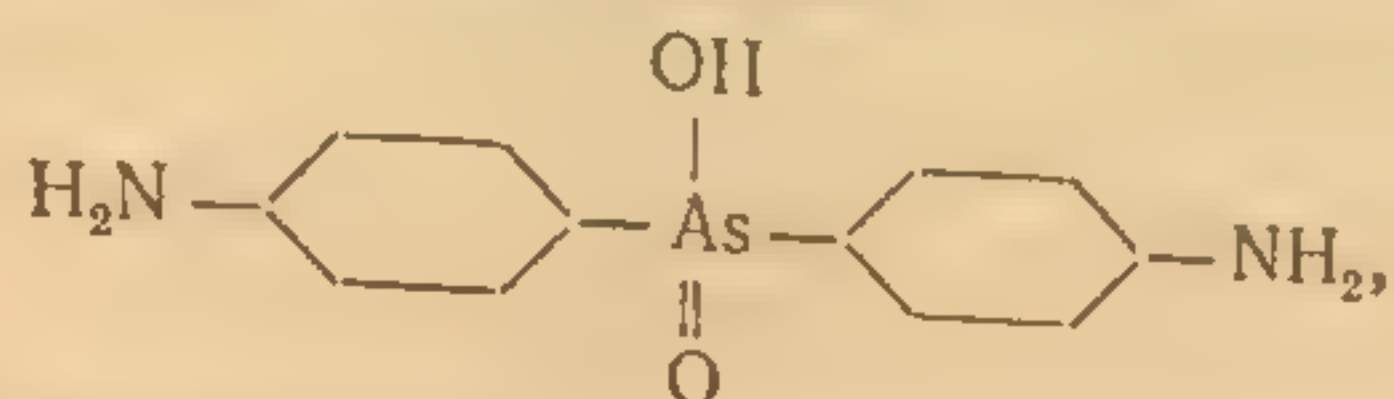


...происходит окисление...  
...соединений и след...  
...розовую окр...  
...увлекая с...  
...реакции по...  
...передают...  
...ясной...  
...реак...  
...анилина и смо...  
...анилина (от...  
...натриевых...  
...диаминодифени...  
...кристаллизаци...  
...мышьяков...  
...замещаются лишь...  
...кристаллов ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )...  
...отфильтров...  
...и снова оставляют...  
...выделяется мононатриевая с...

Полученный технически...  
...подкислением. Содерж...  
...кислоты, выпада...  
...маточник выливают в тр...  
...перекристаллизацией из во...  
...фильтрации раствор провер...  
...нейтральность. Кристаллиз...  
...сутки. Выпавший атоксил...  
...температуре не выше 35° (в...  
...Из маточника подкисл...  
...ую кислоту, которую отфи...  
...§ 5. Производство ни...  
...ее схеме синтеза нитроок...  
...ее распадаются на следую...  
...1) диазотирование пара...  
...фенилдиазония;



Параллельно с этой основной реакцией идет побочная реакция образования диаминодифениларсиновой кислоты:



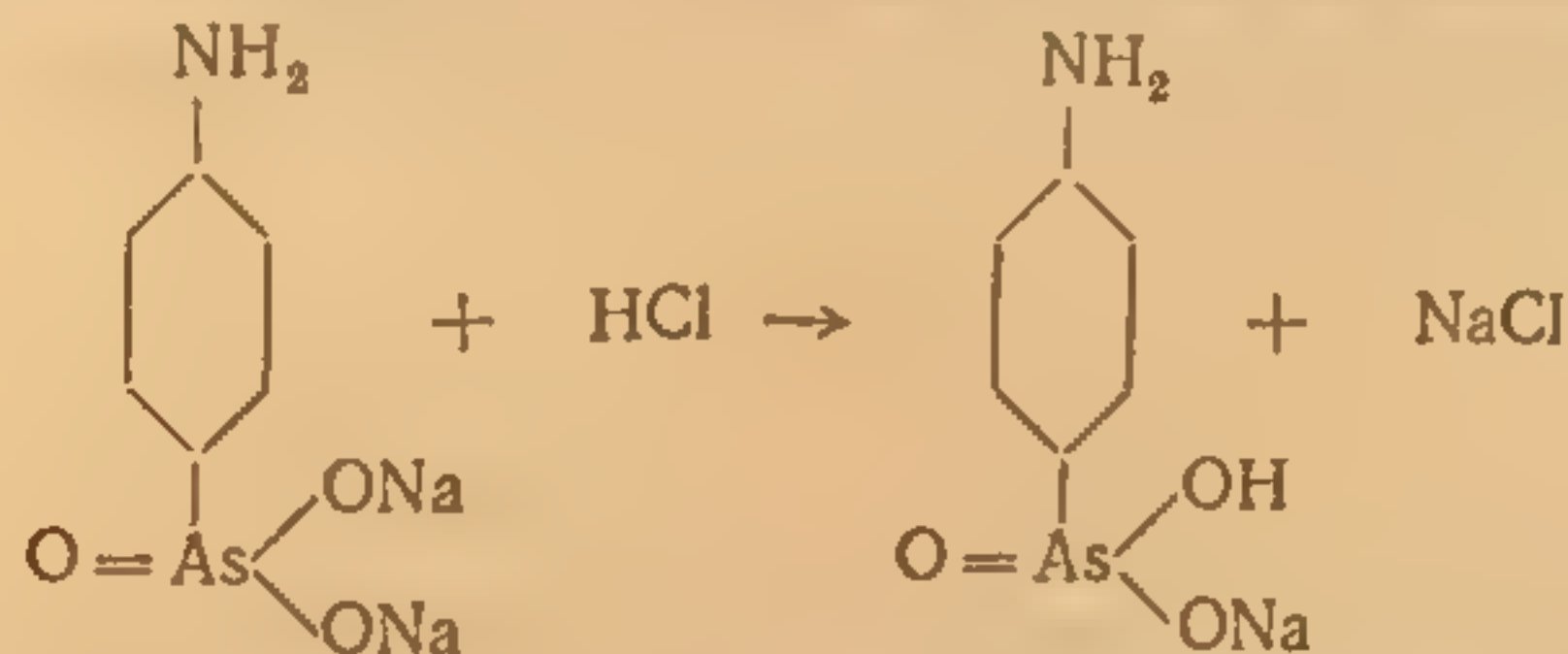
а также происходит окисление анилина мышьяковой кислотой с образованием смолистых соединений и следов фуксина (вследствие чего реакционная масса приобретает розовую окраску). Образующаяся при всех этих реакциях вода отгоняется, увлекая с собой некоторое количество анилина.

По окончании реакции полученную массу в горячем состоянии (во избежание застывания) передают в делительный аппарат, где обрабатывают щелочью до получения ясной реакции на фенолфталеин.

После отстаивания реакционная масса расслаивается: верхний слой, состоящий из анилина и смолообразных продуктов его окисления, передают на регенерацию анилина (отгонкой паром); нижний слой, состоящий из водного раствора натриевых солей мышьяковой и мышьяковистой, а также арсаниловой и диаминодифениларсиновой кислот сливают в кристаллизатор.

Процесс кристаллизации продолжается двое суток, причем выпадает динатриевая соль мышьяковой кислоты (в растворе мышьяковой кислоты металлами замещаются лишь два атома водорода) в виде двенадцативодных кристаллов ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ).

Кристаллы отфильтровывают, а фильтрат точно нейтрализуют соляной кислотой и снова оставляют при охлаждении на двое суток. При этом выделяется моноватриевая соль арсаниловой кислоты—атоксил:



Полученный технический атоксил отфильтровывают, а маточник обезвреживают подкислением. Содержащиеся в нем арсаниловую и диаминодифениларсиновую кислоты, выпадающие в виде смолистого осадка, выбрасывают, а маточник выливают в трап. Очистку технического атоксила производят перекристаллизацией из воды с применением активированного угля. До фильтрации раствор проверяют на требуемый удельный вес (1,25) и точную нейтральность. Кристаллизацию ведут при охлаждении в течение одних суток. Выпавший атоксил отфуговывают, промывают спиртом и сушат при температуре не выше  $35^\circ$  (во избежание потери кристаллизационной воды).

Из маточника подкислением выделяют трудно растворимую арсаниловую кислоту, которую отфильтровывают и присоединяют к очередной загрузке при очистке технического атоксила.

§ 5. Производство нитрооксифениларсоновой кислоты. В соответствии со схемой синтеза нитрооксифениларсоновой кислоты (см. § 3) производство ее распадается на следующие технологические стадии:

1) диазотирование пара-аминофенола—получение хлористого пара-оксифенилдиазония;

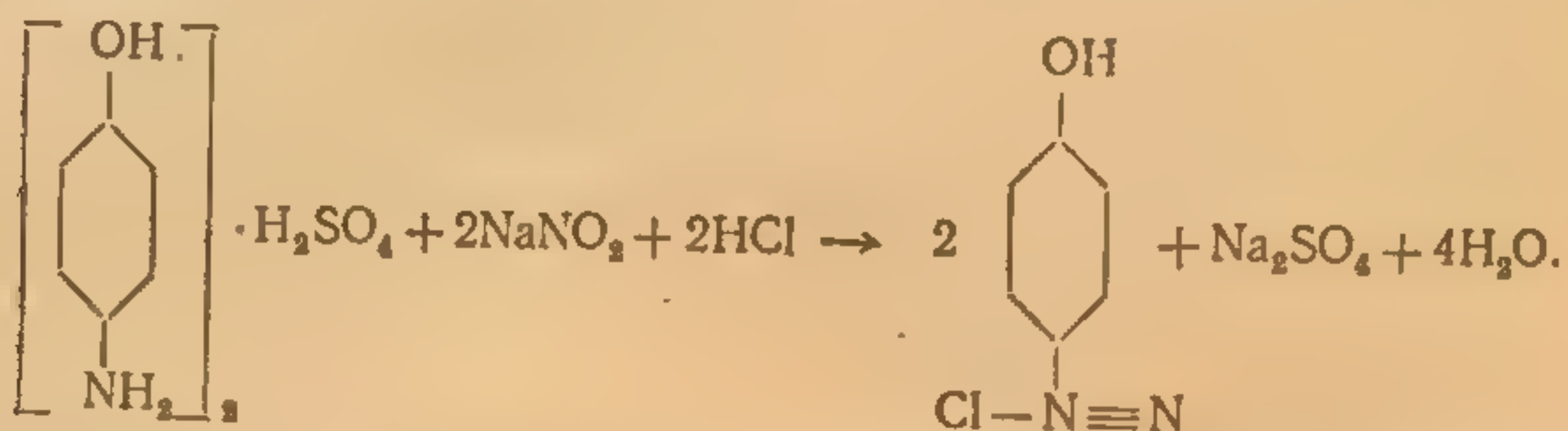


- 2) приготовление раствора мышьяковистокислого натрия;
- 3) арсенирование—получение пара-оксифениларсоновой кислоты;
- 4) нитрование пара-оксифениларсоновой кислоты—получение 3-нитро-4-оксифениларсоновой кислоты.

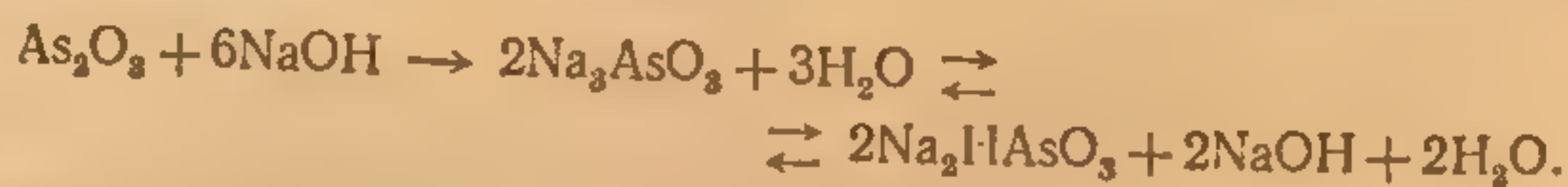
Технологическая схема производства оксифениларсоновой кислоты изображена на рис. 84, схема производства нитрооксифениларсоновой кислоты—на рис. 85.

1. **Д и а з о т и р о в а н и е.** В деревянный чан с мешалкой загружают воду, сульфат пара-аминофенола, соляную кислоту и лед и при температуре от 0 до +5° прибавляют 30% раствор нитрита натрия, регулируя скорость его приливания по окрашиванию иодкрахмальной бумажки и проверяя реакцию среды пробой на бумажку конго (см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 3).

Реакция образования хлористого пара-оксифенилдиазония выражается уравнением:



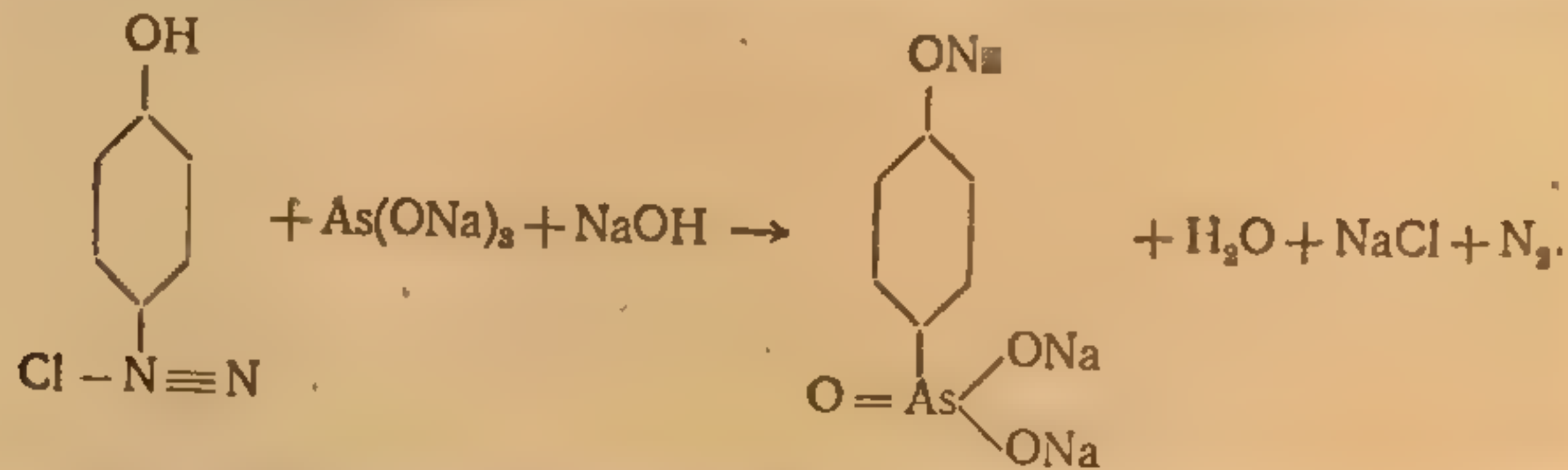
2. **П р и г о т о в л е н и е** раствора мышьяковистокислого натрия. В стальной чан заливают концентрированный раствор щелочи и нагревают его до 60—70°, затем при этой температуре осторожно прибавляют мышьяковистый ангидрид:



Полученную смесь размешивают в течение 2—3 часов, после чего оставляют мешалку и раствору дают отстояться.

3. **А р с е н и р о в а н и е.** К несколько разбавленному прозрачному раствору мышьяковистокислого натрия, нагретому до 70—75°, постепенно приливают холодный диазораствор, причем реакция смеси должна все время оставаться щелочной (см. часть I, Диазотирование и нитрозирование, § 7).

Происходящая реакция арсенирования может быть выражена следующим общим уравнением:



Для освобождения от образовавшихся смолистых продуктов полученный раствор подкисляют соляной кислотой до кислой реакции на конго.

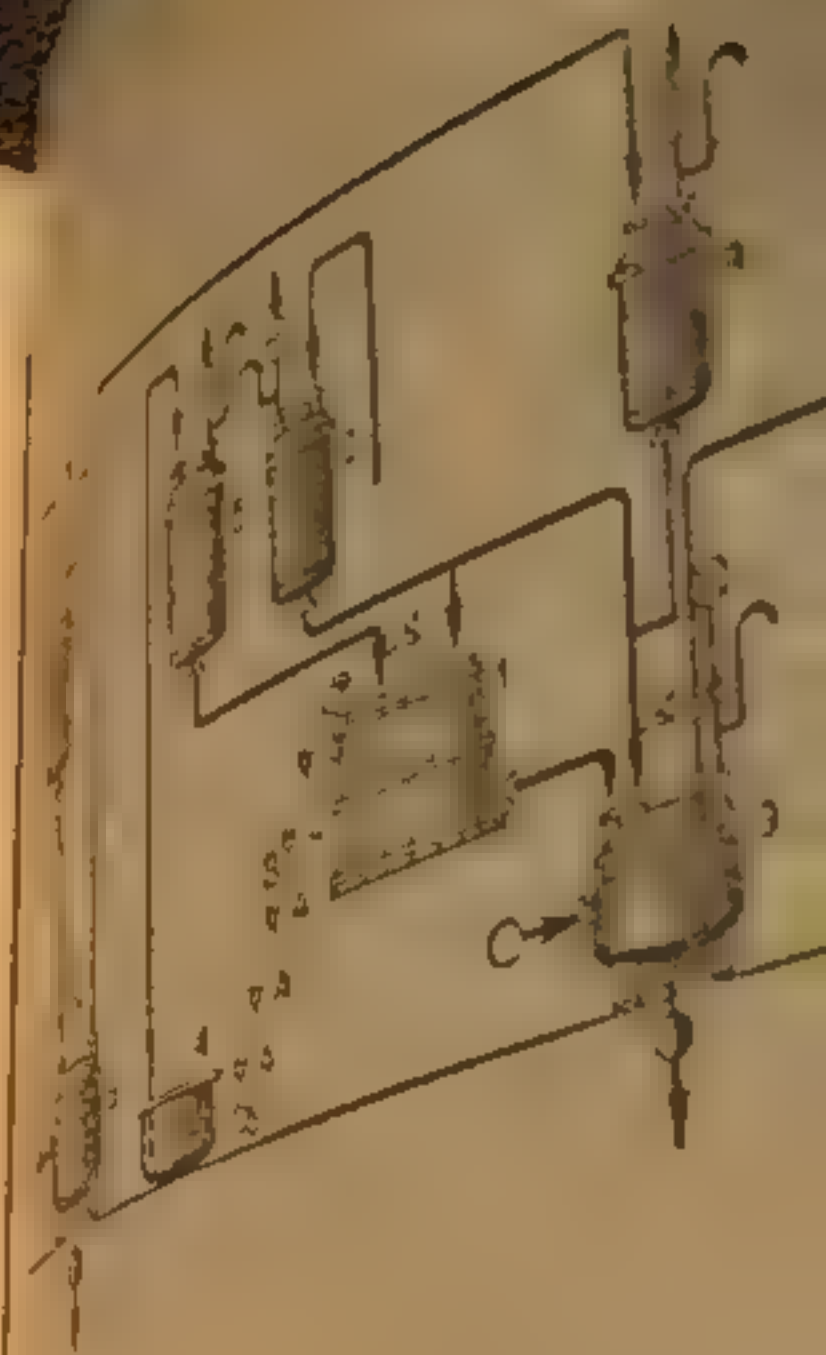


Рис. 84. Схема произв

1—чан для диазотирования; 2—мерник для раствора нитрита; 5—мерник для концентрированного раствора щелочи; 7—мерник для раствора целлюлозы; 10—вакуум-фильтр; 11—вакуум-выпарной аппарат; 14—холодильник; 17—друк-фильтр; 18—кристаллизатор; 22—друк-фильтр; 23—кристаллизатор; 24—друк-фильтр; 27—друк-фильтр; 30—друк-фильтр.

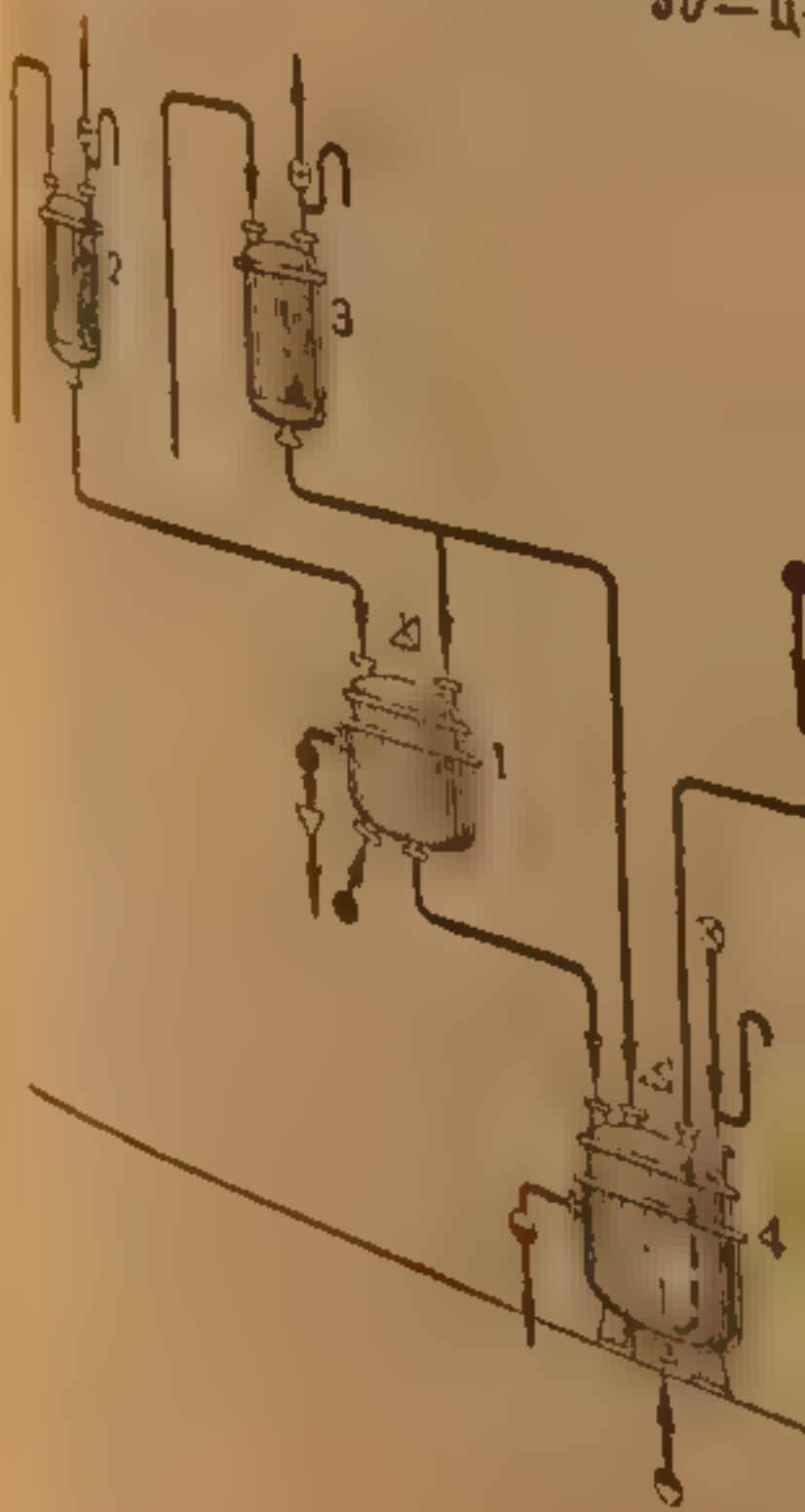


Рис. 85. Схема произв  
1—смеситель; 2—мерник для азотной кислоты; 5—мерник для концентрированного раствора щелочи; 7—мерник для раствора целлюлозы; 10—вакуум-фильтр; 11—вакуум-выпарной аппарат; 14—холодильник; 17—друк-фильтр; 18—кристаллизатор; 22—друк-фильтр; 23—кристаллизатор; 24—друк-фильтр; 27—друк-фильтр; 30—друк-фильтр.



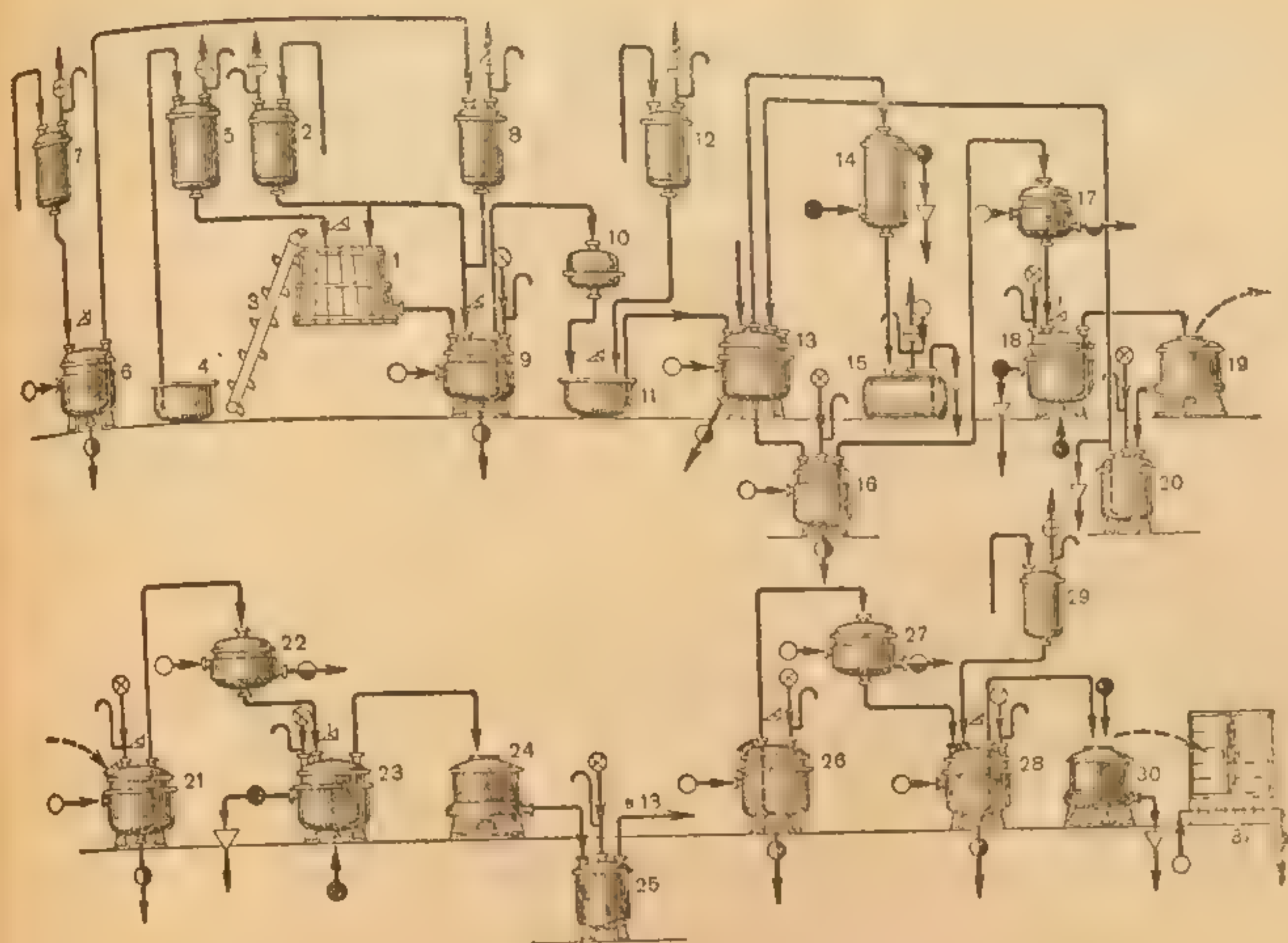


Рис. 84. Схема производства оксифениларсоновой кислоты.

1—танк для диазотирования; 2—мерник для соляной кислоты; 3—элеватор для льда; 4—бачок для растворения нитрита; 5—мерник для раствора нитрита; 6—аппарат для получения раствора арсенита; 7—мерник для раствора щелочи; 8—мерник для раствора арсенита; 9—аппарат для арсенирования; 10—друк-фильтр; 11—сборник фильтрата; 12—мерник для раствора щелочи; 13—вакуум-выпарной аппарат; 14—холодильник; 15—вакуум-приемник; 16—монтажу с обогревом; 17—друк-фильтр; 18—кристаллизатор; 19—центрифуга; 20—сборник маточника; 21—перевоз; 22—друк-фильтр; 23—кристаллизатор; 24—центрифуга; 25—сборник маточника; 26—перекристаллизатор; 27—друк-фильтр; 28—осадитель; 29—мерник для соляной кислоты; 30—центрифуга; 31—сушилка.

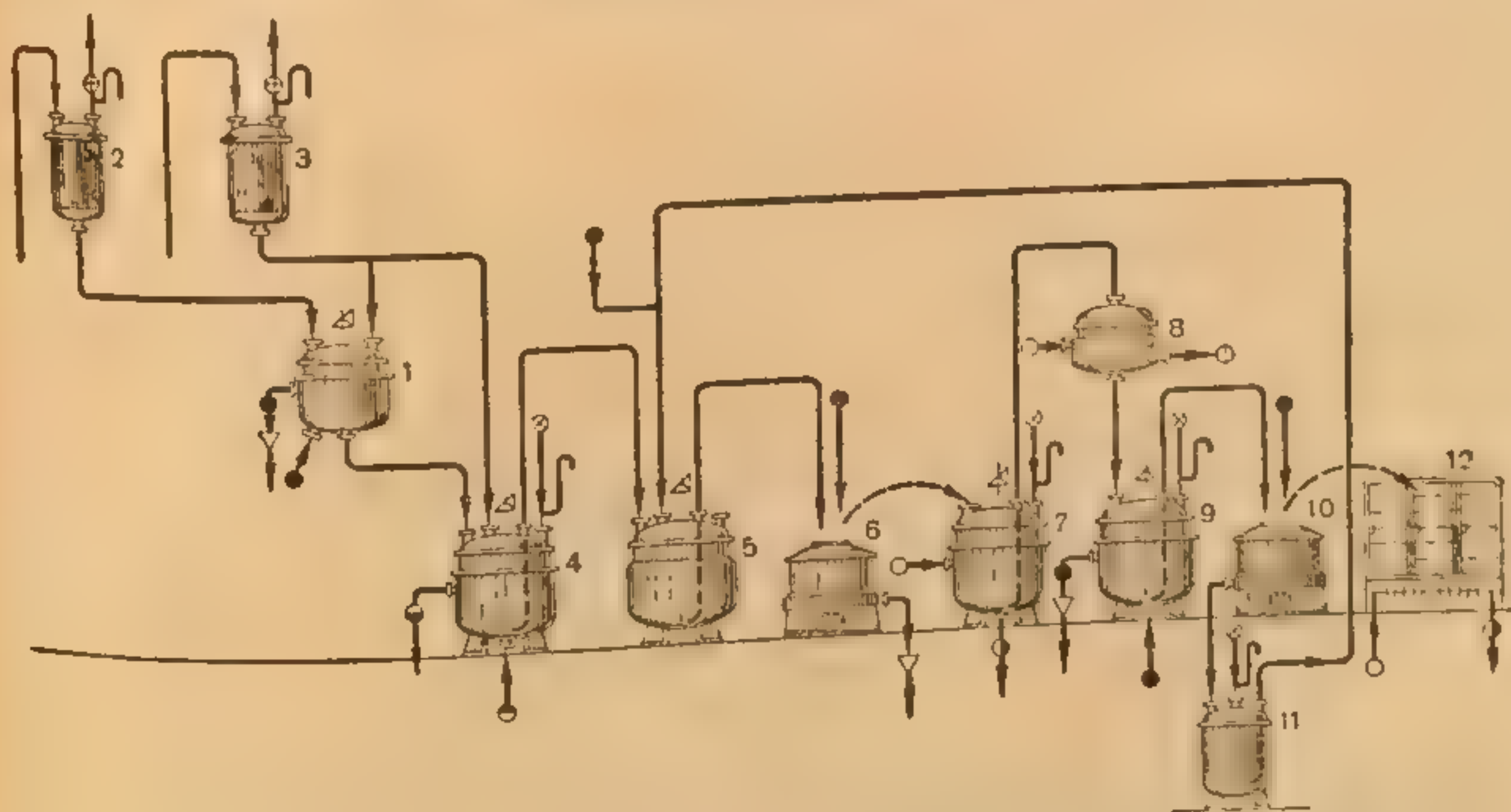
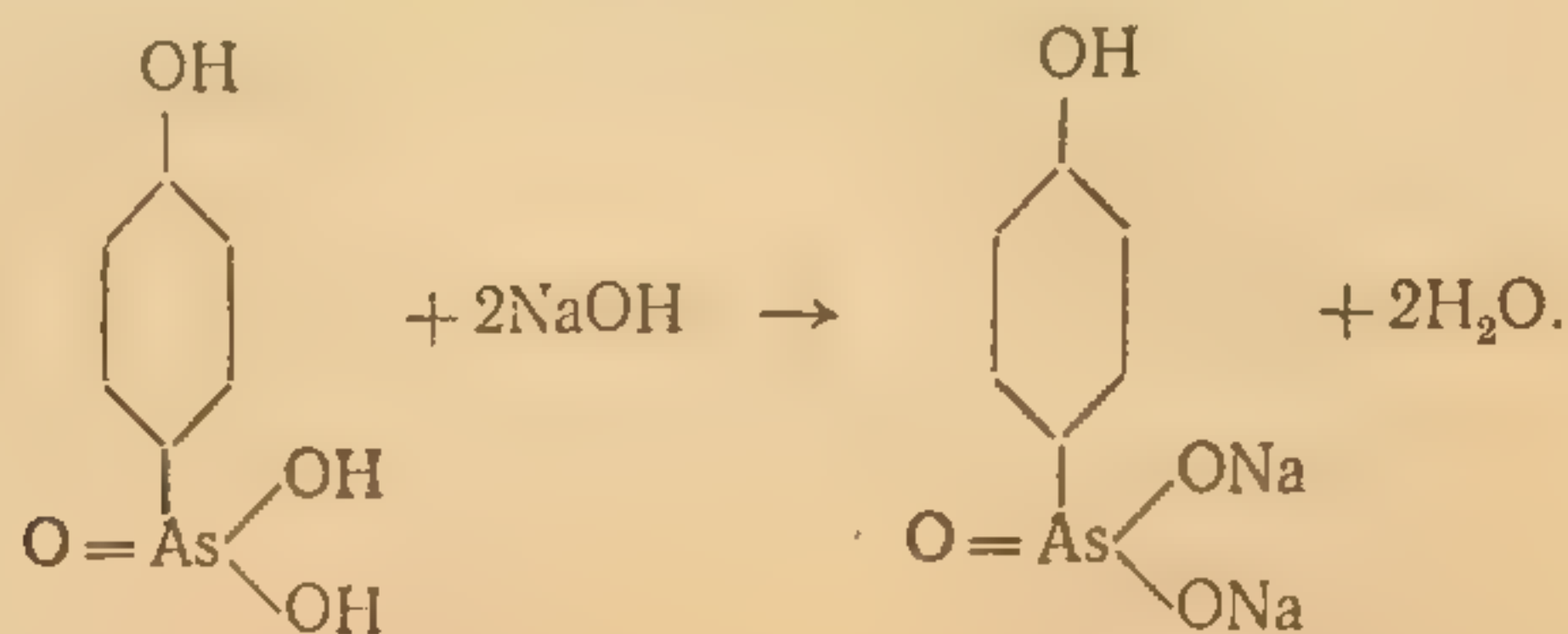


Рис. 85. Схема производства нитрооксифениларсоновой кислоты.

1—смеситель; 2—мерник для азотной кислоты; 3—мерник для купоросного масла; 4—нитратор; 5—выделитель; 6—центрифуга; 7—перекристаллизатор; 8—друк-фильтр; 9—кристаллизатор; 10—центрифуга; 11—сборник маточника; 12—сушилка.



После этого раствору дают отстояться от смол, а затем фильтруют и точно нейтрализуют щелочью на бромметиленау:

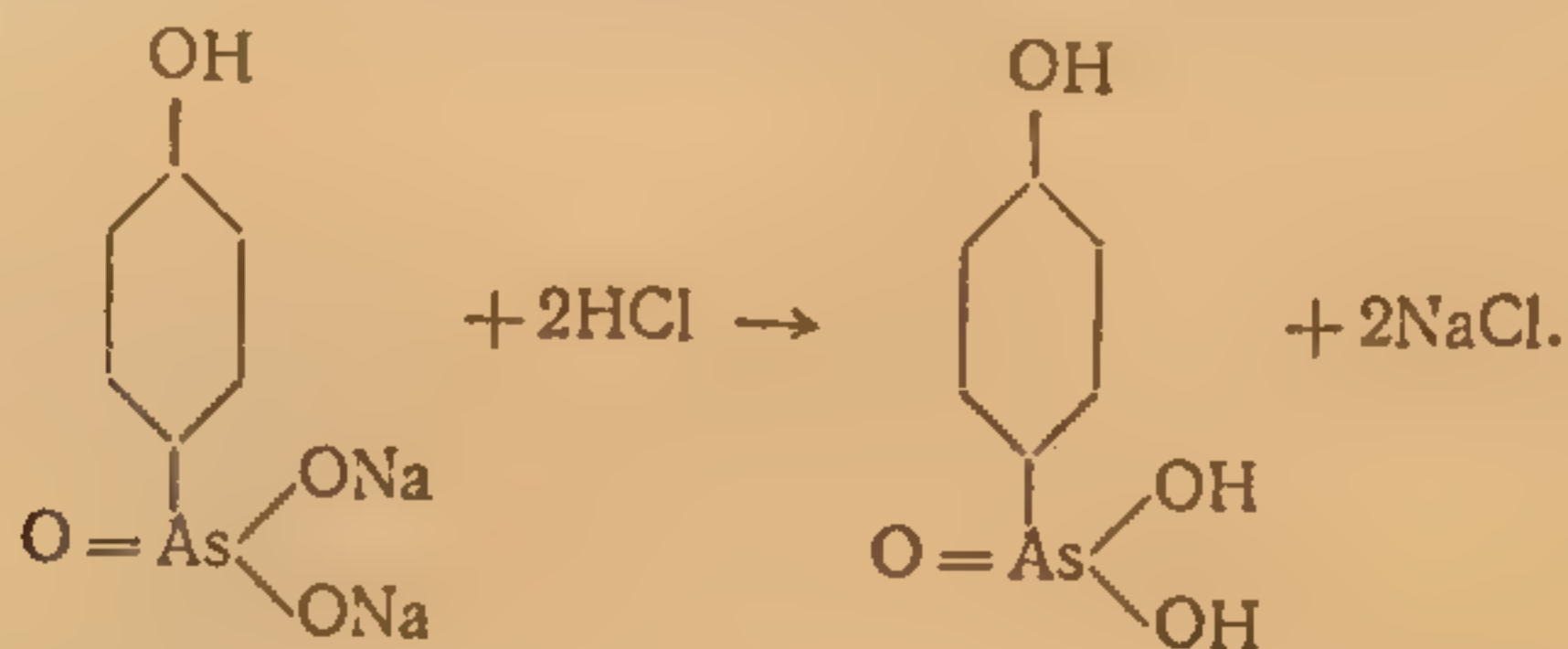


Полученный нейтральный раствор упаривают в вакууме (так как при нагревании до высокой температуры оксифениларсоновая кислота и ее соли разлагаются) до удельного веса 1,3 и после добавления активированного угля передавливают через друк-фильтр в кристаллизатор, в котором охлаждают до 18°.

После суточного стояния выпавшие кристаллы динатриевой соли пара-оксифениларсоновой кислоты отфуговывают. Маточник снова упаривают, кристаллизуют и отфуговывают. Второй маточник не утилизируют и выпускают в трап.

Затем перекристаллизовывают полученную техническую соль при нагревании до 80° с применением активированного угля. Первый маточник снова упаривают и кристаллизуют.

Чистую соль оксифениларсоновой кислоты растворяют в воде при нагревании до 80° с добавлением активированного угля, раствор передавливают через друк-фильтр в эмалированный котел и подкисляют соляной кислотой:



Выпавшие при охлаждении до 18° кристаллы свободной пара-оксифениларсоновой кислоты отфильтровывают, промывают и сушат при 70°.

4. Н и т р о в а н и е. Технология процесса нитрования пара-оксифениларсоновой кислоты была уже описана (см. часть I, Нитрование, § 8).

Для нитрования применяют нитросмесь состава:

43—44%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  
22—23%  $\text{HNO}_3$ ,  
35—33%  $\text{H}_2\text{O}$ .

Процесс ведут при температуре не выше 20°, причем сухая пара-оксифениларсоновая кислота предварительно растворяется в купоросном масле.

3-Нитро-4-оксифениларсоновая кислота

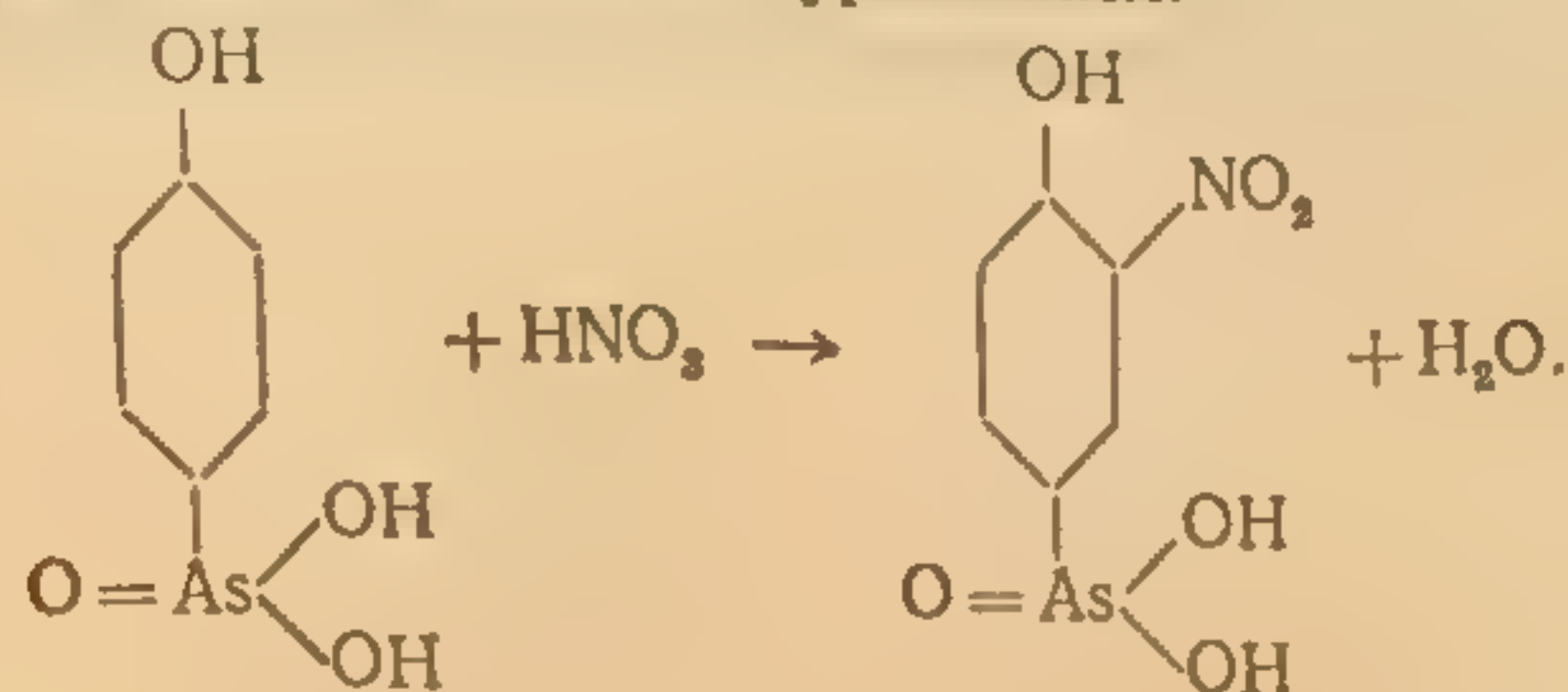
Техническую нитро-оксифениларсоновую кислоту получают из воды глицерола. Профи- кристаллизатор из- за смешивания в течен- 3-Нитро-4-оксифениларсоновой кислоты. Раство- глытые призмы. Раство- кислота хорошо раство- растворяется с образо- вает в растворе к- реакцию (за счет гидро- оксифениларсоновая к- § 6. Производство стадий производства оксифениларсоновой к- Восстановление н- тями. Однако лучшие- ля гидросульфита Na- для которой нами был

Однако иногда д-

т. е. рассматривают оксидовой кислот ангидридов:  $\text{HO}-\text{SO}-\text{OH}$  а ниже—строение С точки зрения строения содер- держиваться перв-



Реакция нитрования выражается уравнением:

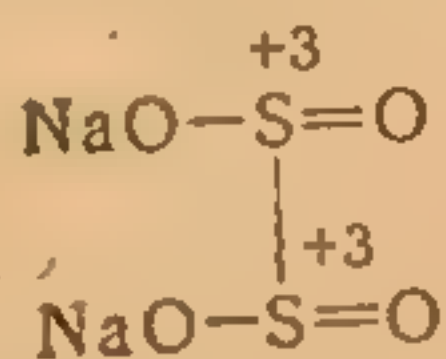


Техническую нитрооксифениларсоновую кислоту очищают перекристаллизацией из воды при нагревании не выше  $80^\circ$  с применением активированного угля. Профильтрованный через друк-фильтр раствор поступает в кристаллизатор из нержавеющей стали, в котором охлаждается при перемешивании в течение 2 суток. Полученные кристаллы чистой нитрооксифениларсоновой кислоты сушат при  $55-65^\circ$  в течение 15—16 часов.

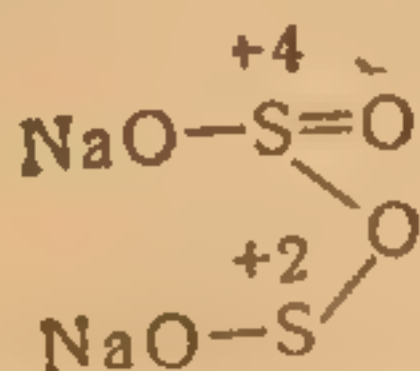
3-Нитро-4-оксифениларсоновая кислота представляет собой слегка желтоватые призмы. Растворимость в холодной воде около 1%, в горячей—10%. Кислота хорошо растворима в спирте, нерастворима в эфире. В щелочах растворяется с образованием моно-, ди- и триметаллических солей. Первые имеют в растворе кислую, вторые—нейтральную и третьи—щелочную реакцию (за счет гидролиза фенолята). При нагревании выше  $100^\circ$  нитрооксифениларсоновая кислота сгорает со вспышкой.

§ 6. Производство осарсола. Как было уже указано (см. § 3), первой стадией производства осарсола (рис. 86) является восстановление нитрооксифениларсоновой кислоты в аминопроизводное.

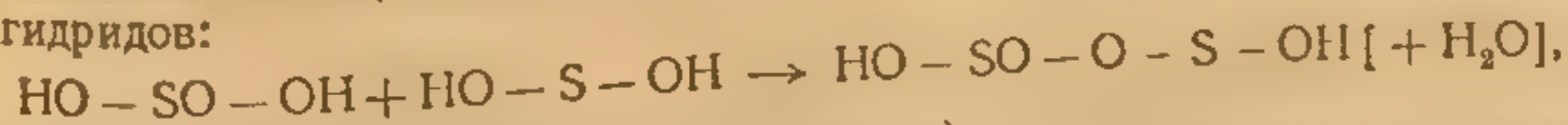
Восстановление нитрогруппы можно осуществить здесь различными путями. Однако лучшие результаты дает применение в качестве восстановителя гидросульфита  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , т. е. натриевой соли гидросернистой кислоты, для которой нами было принято (см. часть I, Восстановление, § 2) строение:



Однако иногда для гидросульфита принимают эфиробразное строение:



т. е. рассматривают его как соль смешанного ангидрида сернистой и сульфоксиловой кислот (см. часть I, Ацилирование, § 11—механизм образования ангидридов:

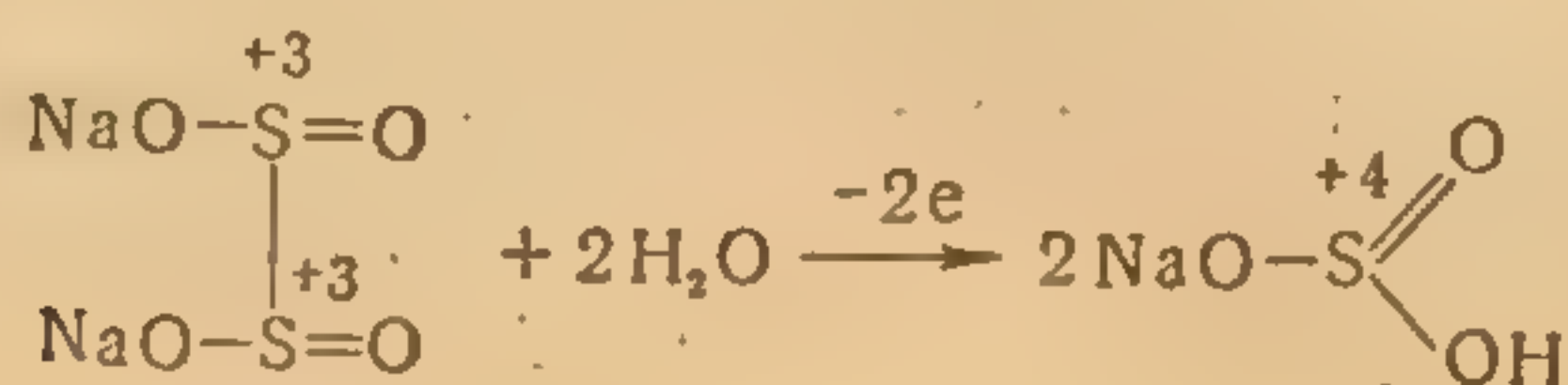


и ниже—строение сульфоксиловой кислоты).

С точки зрения восстановительных свойств гидросульфита обе формулы строения совершенно равноценны, поэтому в дальнейшем мы будем придерживаться первой, симметричной структуры гидросульфита.



Гидросульфит легко окисляется до кислого сернистокислого натрия, являясь поэтому энергичным восстановителем:



Для проведения процесса восстановления нитрооксифениларсоновую кислоту растворяют в 2% щелочи. К полученному раствору, охлажденному до 0°, прибавляют рассчитанное количество гидросульфита — желтый раствор нитрокислоты обесцвечивается и из раствора начинает выпадать осадок аминокислоты.

Эту реакцию можно выразить уравнениями:

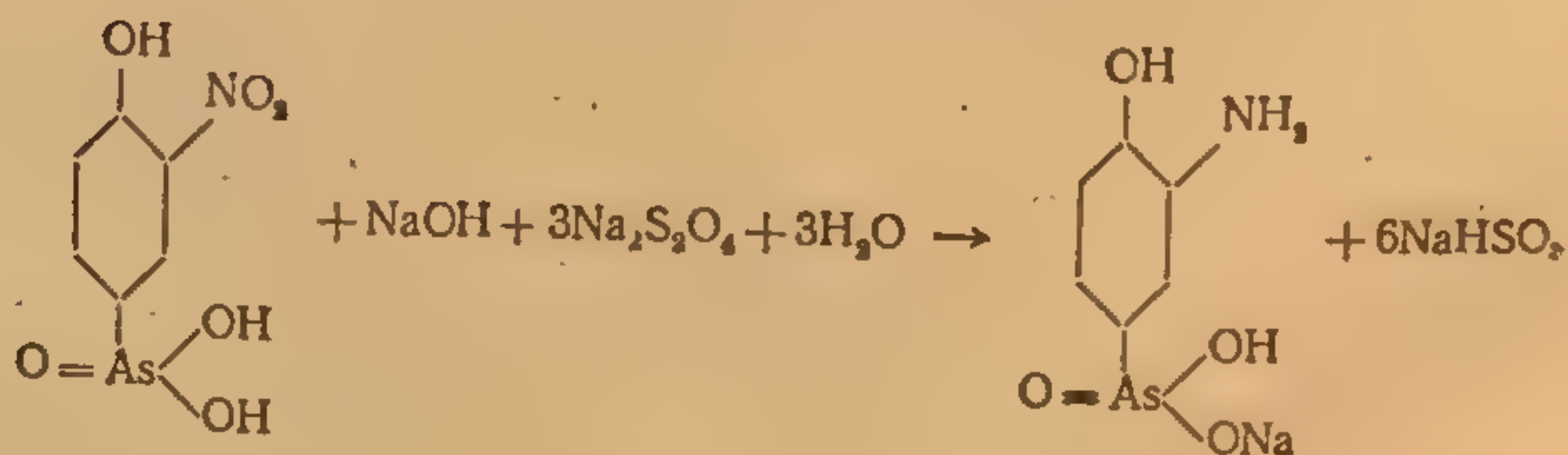
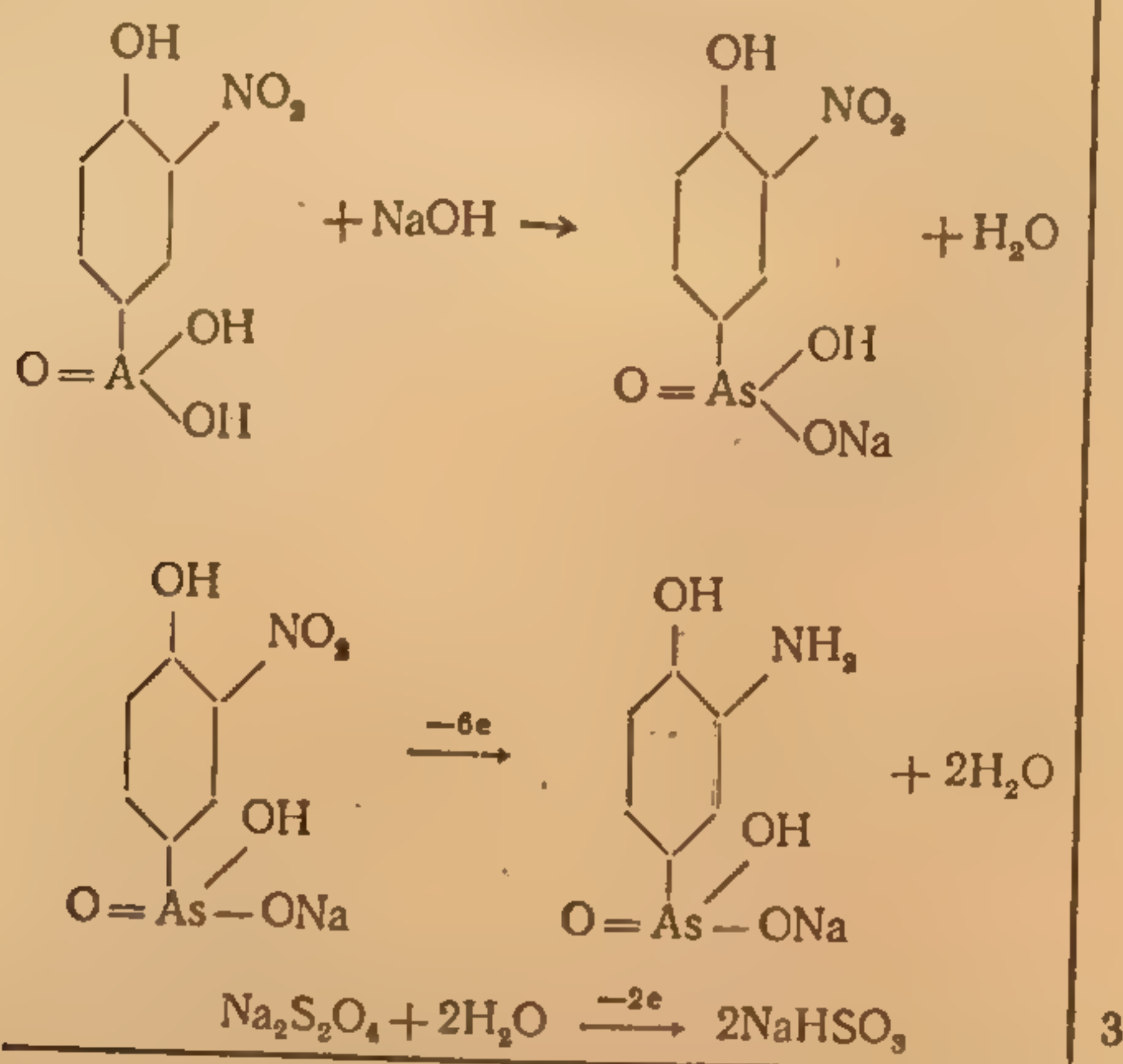
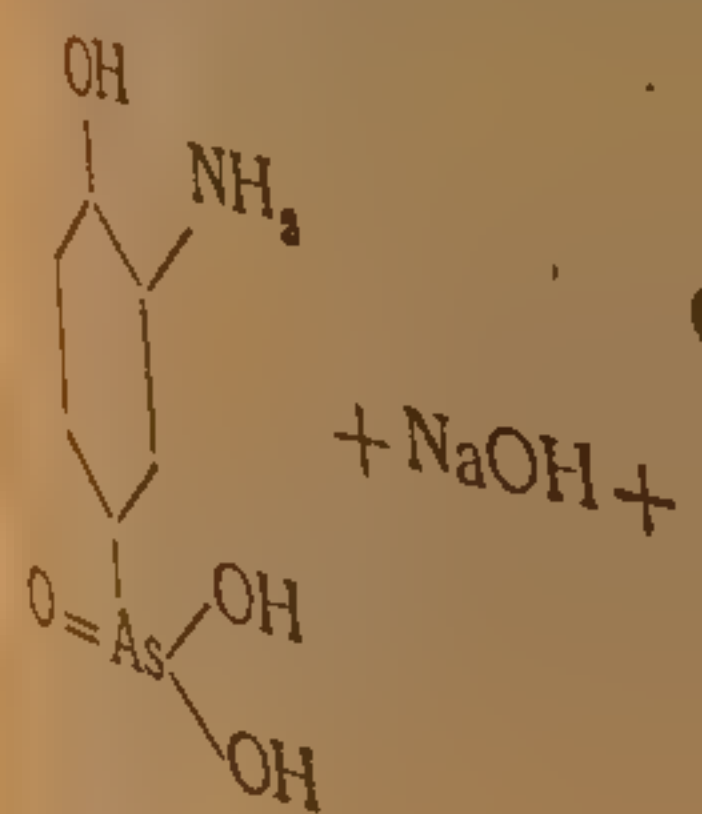


Рис. 86.

1-литр для разбавления щелочи; 2-литр для уксусного ангидрида; 3-монитор для раствора серной кислоты; 4-литр для раствора соды; 5-литр для разбавления соляной кислоты; 6-литр для разбавления соляной кислоты; 7-литр для разбавления соляной кислоты; 8-литр для разбавления соляной кислоты; 9-литр для разбавления соляной кислоты; 10-литр для разбавления соляной кислоты; 11-литр для разбавления соляной кислоты; 12-литр для разбавления соляной кислоты; 13-литр для разбавления соляной кислоты; 14-литр для разбавления соляной кислоты; 15-литр для разбавления соляной кислоты; 16-литр для разбавления соляной кислоты; 17-литр для разбавления соляной кислоты.

Для ацетилирования растворяют в щелочи и к ох. рид. Тотчас же начинает в вой кислоты:



Для окончательного той до слабнокислой ре и промывают.

Для очистки техни водного раствора соды мешивают с активированной кислотой до р мывают водой до ис на воздухе.



Для полного выделения 3-амино-4-оксифениларсоновой кислоты раствор нейтрализуют серной кислотой, выпавший продукт отфильтровывают и промывают холодной водой до исчезновения запаха сернистого газа.

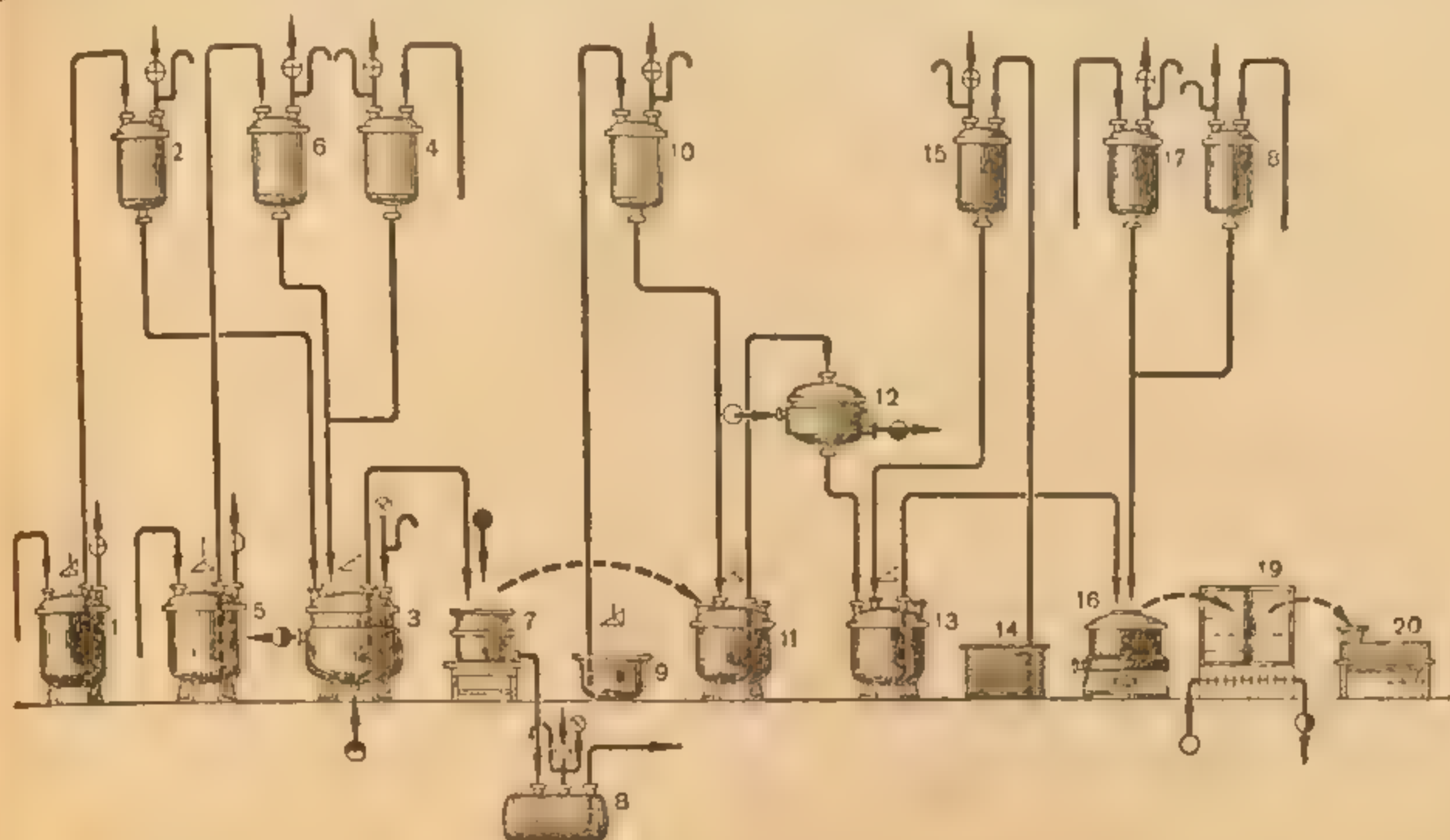
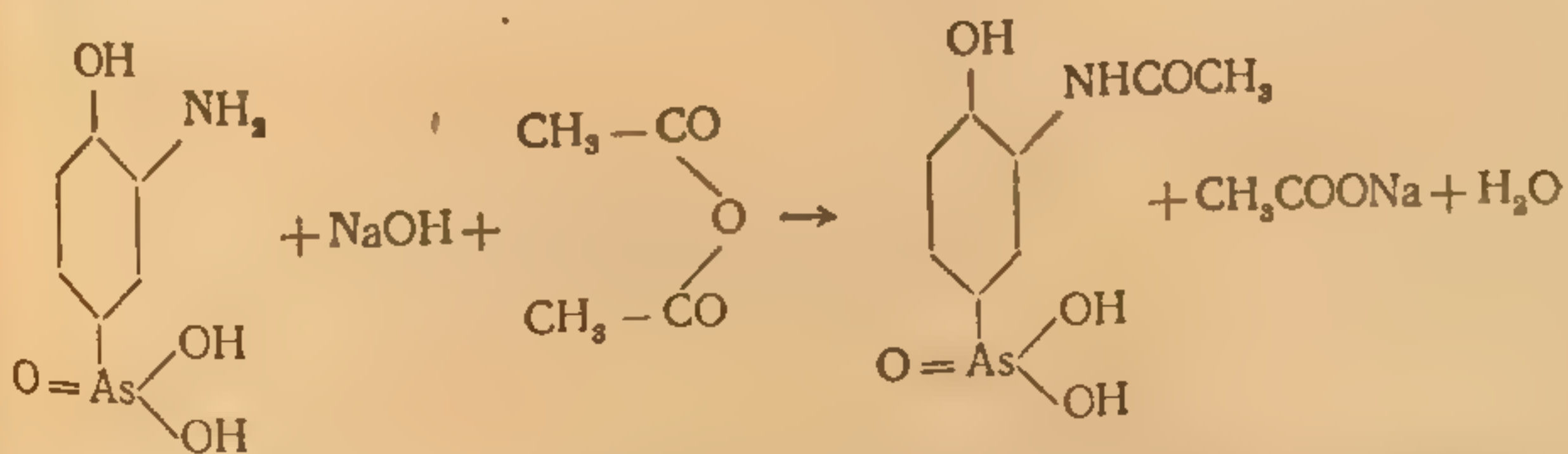


Рис. 86. Схема производства осарсола.

1—монтаж для разбавления щелочи; 2—мерник для раствора щелочи; 3—редуктор; 4—мерник для уксусного ангидрида; 5—монтаж для приготовления раствора серной кислоты; 6—мерник для раствора серной кислоты; 7—штуцер-фильтр; 8—монтаж для растворения соды; 9—бачок для растворения соды; 10—мерник для раствора соды; 11—аппарат для очистки; 12—бункер-фильтр; 13—осадитель; 14—ванна для разбавления соляной кислоты; 15—мерник для раствора соляной кислоты; 16—центрифуга; 17—мерник для дистиллированной воды; 18—мерник для спирта; 19—сушилка; 20—сепалка.

Для ацетилирования полученную аминооксифениларсоновую кислоту растворяют в щелочи и к охлажденному раствору добавляют уксусный ангидрид. Тотчас же начинает выпадать осадок 3-ацетамин-4-оксифениларсоновой кислоты:



Для окончательного осаждения раствор подкисляют 25% серной кислотой до слабокислой реакции на конго. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают.

Для очистки технический осарсол растворяют в необходимом количестве водного раствора соды (в избытке щелочи раствор осарсола темнеет), разводят раствором соды (в избытке щелочи раствор осарсола темнеет), фильтруют; фильтрат подкисляют 10% мешивают с активированным углем и фильтруют; фильтрат подкисляют 10% соляной кислотой до реакции на конго. Выпавший осарсол отсасывают, промывают водой до исчезновения реакции на хлор, затем спиртом и сушат на воздухе.



Готовый препарат анализируют на содержание мышьяка, связанного с углеродом, и на отсутствие неорганических соединений мышьяка, а также подвергают биологическому испытанию.

§ 7. Ароматические соединения трехвалентного мышьяка. Изучая лечебное применение атоксила, П. Эрлих обратил внимание на то, что атоксил обладает весьма сильным действием на трипанозомы—возбудителей сонной болезни—внутри организма (*in vivo*), но совершенно не действует на них в пробирке (*in vitro*).

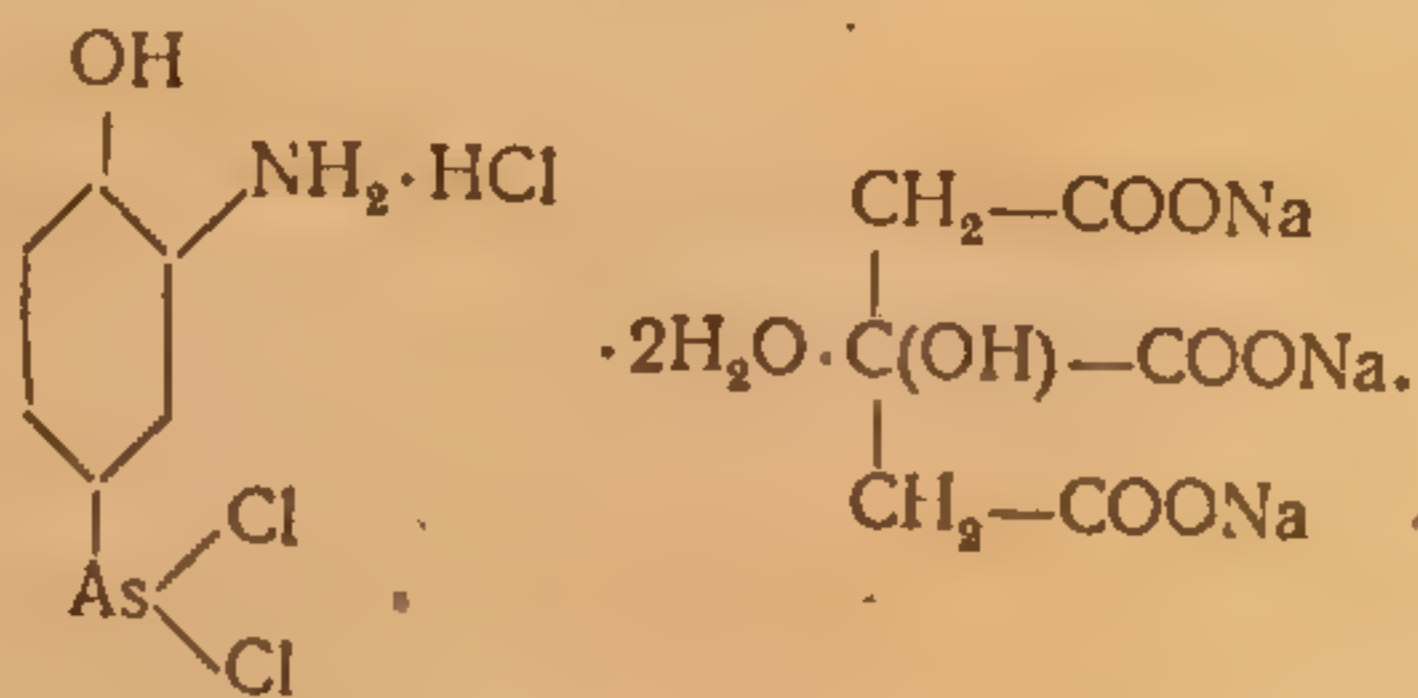
Сопоставляя это наблюдение с известным фактом большей токсичности соединений трехвалентного мышьяка по сравнению с его пятивалентными соединениями (например,  $As_2O_3$  в 300 раз ядовитее  $As_2O_5$ ), Эрлих сделал вывод, что в организме пятивалентный мышьяк восстанавливается до трехвалентного, который собственно и оказывает лечебное действие. Это явление уже обнаруживается при пользовании производными какадиловой кислоты, а стимулирующее действие на организм небольших доз мышьяка объясняется тем, что он легко переходит из одной валентности в другую, служа катализатором при окислительно-восстановительных физиологических процессах.

На основании этих выводов начались многочисленные работы по изучению ароматических соединений трехвалентного мышьяка, их фармакологического действия и способов их производства.

В СССР большие работы в этом направлении были выполнены И.И.Остромысленским, П. Ф. Рюминым, Г. А. Кирхгофом, Н.М. Кижнером, М. Я. Крафтом с сотрудниками и многими другими работниками науки и техники.

В результате этих работ был синтезирован ряд высокоактивных противсифилитических препаратов трехвалентного мышьяка с одним и двумя ароматическими ядрами и разработана технология их производства.

Представителем соединений с одним ароматическим ядром может служить соварсен, или хлоргидрат 3-амино-4-оксифенилдихлорарсина, выпускается в виде двойного соединения с цитратом натрия, кристаллизуется с двумя молекулами воды:



При растворении в воде соварсен сильно гидролизуется, почему и выпускается в смеси с цитратом, служащим буфером, благодаря чему кислотность растворов невелика ( $\text{pH} = 5$ ).

Синтезируют соварсен из 3-амино-4-оксифениларсоновой кислоты (I) путем восстановления до оксиаминоарсеноксида (II) при помощи сульфита в сернокислотной среде и в присутствии иодистого калия как катализатора.

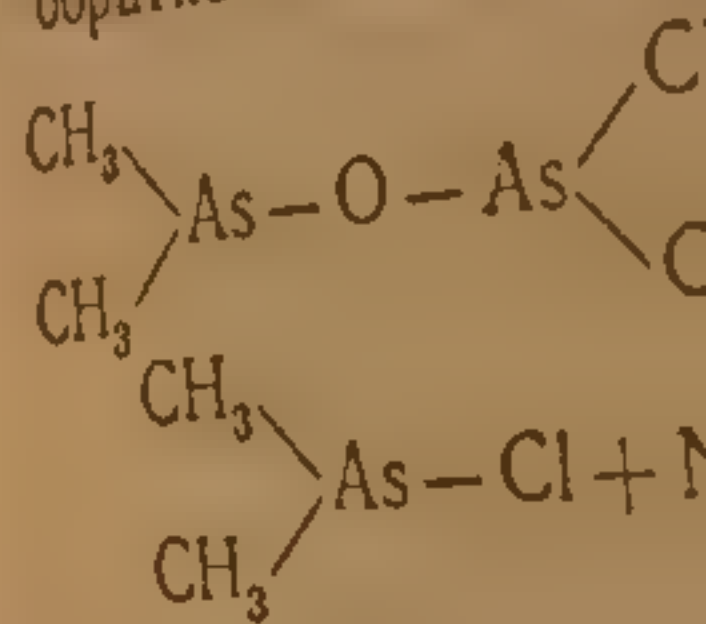
Арсеноксид переводят в дихлорарсин (III) действием концентрированной соляной кислоты.

...образом, схема синтеза  
...превращений:



I

Последняя стадия отражает  
...соединений трехвалентного  
...и обратного перевода



Исходя из 3-амино-4-оксифениларсоновой кислоты

производства соварсена осуществляют

В охлажденной до  $5-7^\circ$  смеси

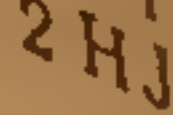
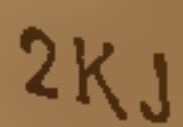
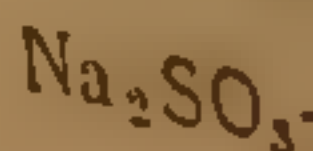
гидрохлоридной кислоты и концентрированной

последней иодистого калия

фосфата.

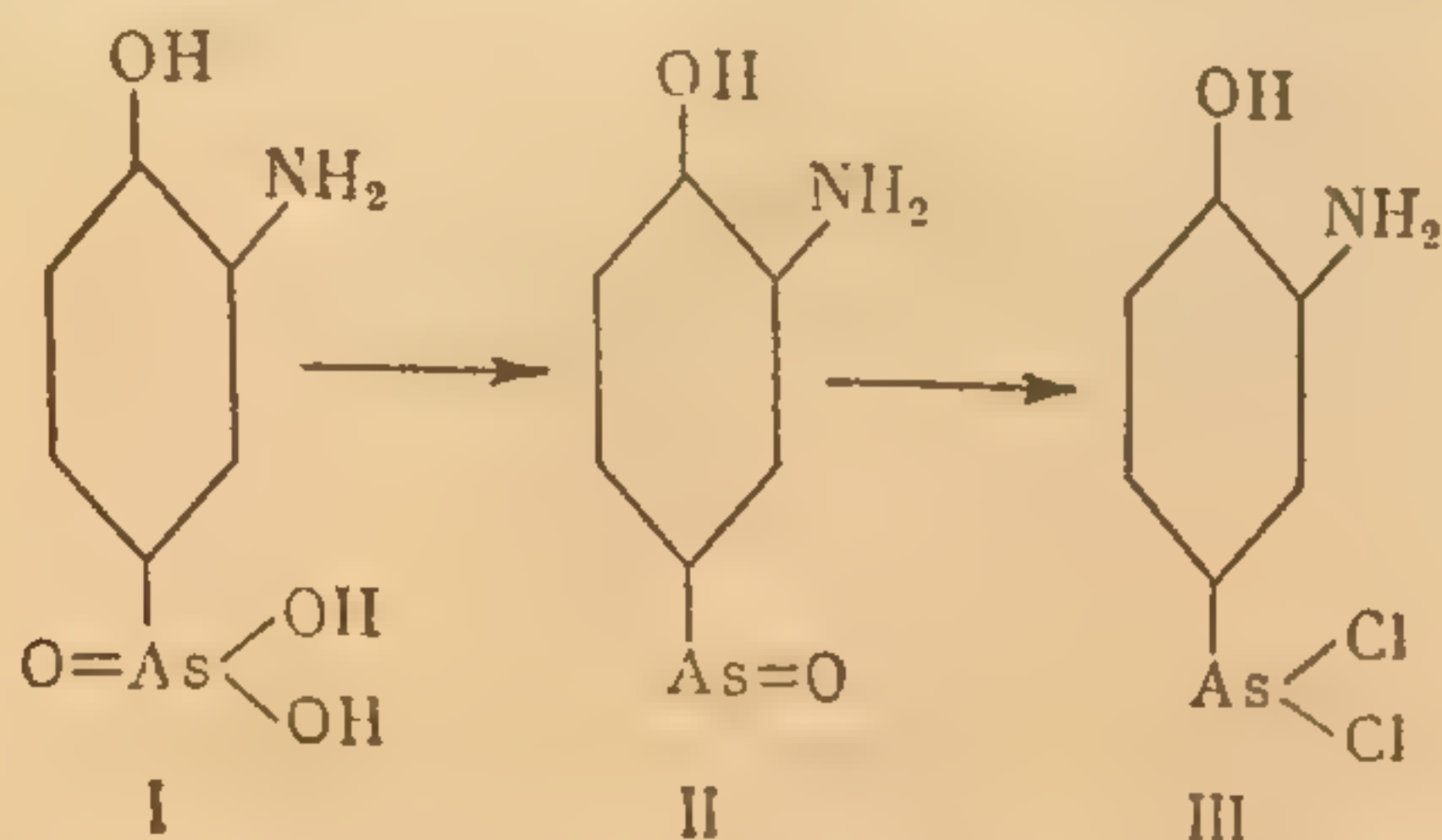
Происходят следующие реакции:

образуется сернистая кислота

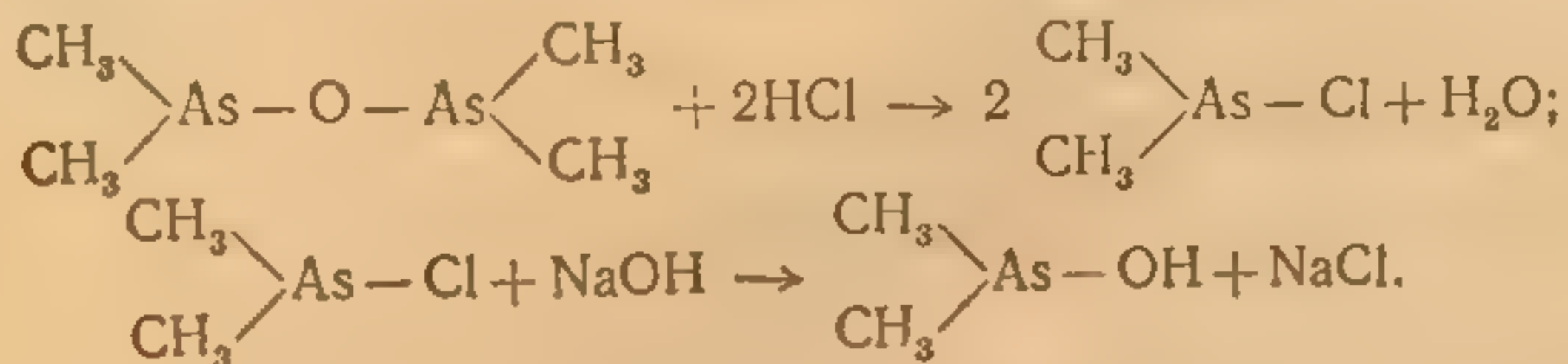




Таким образом, схема синтеза соварсена выражается следующим рядом химических превращений:



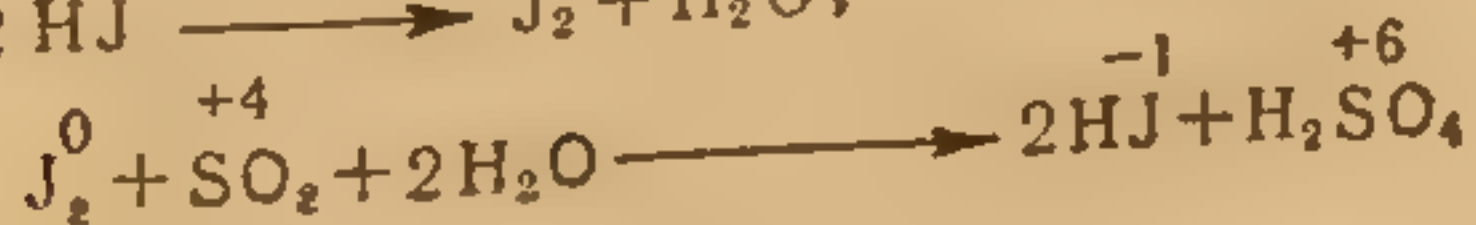
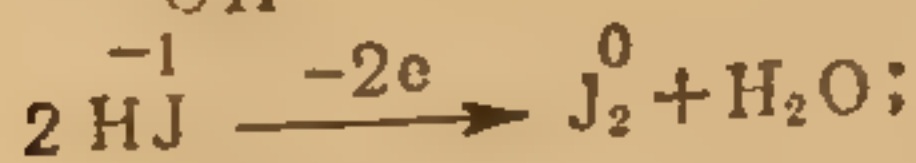
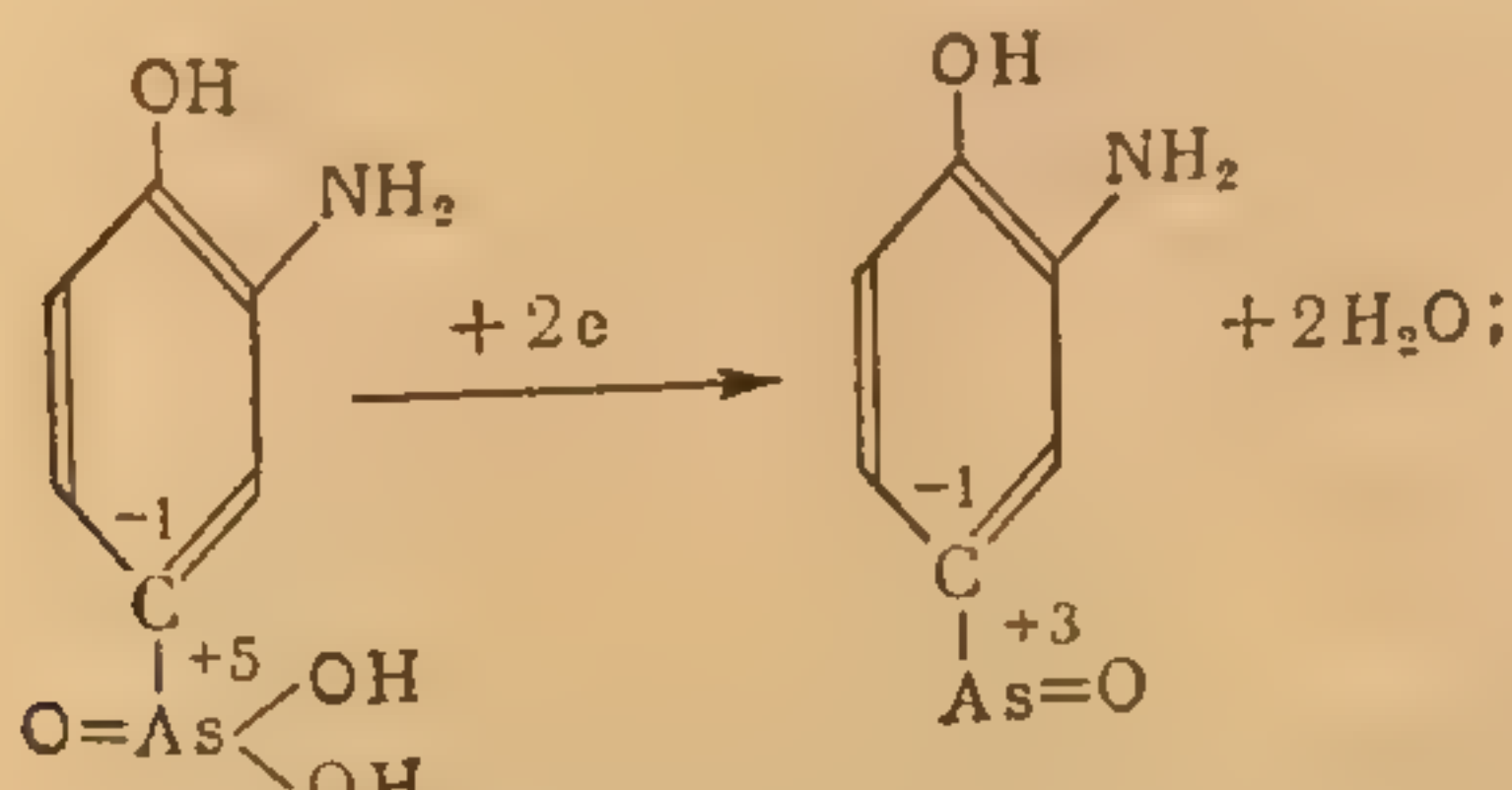
Последняя стадия отражает общее свойство обратимого перехода кислородных соединений трехвалентного мышьяка в хлориды под действием HCl и обратного перевода хлоридов в оксиды едкой щелочью:



Исходя из 3-амино-4-оксифениларсоновой кислоты (см. § 6), процесс производства соварсена осуществляют следующим образом.

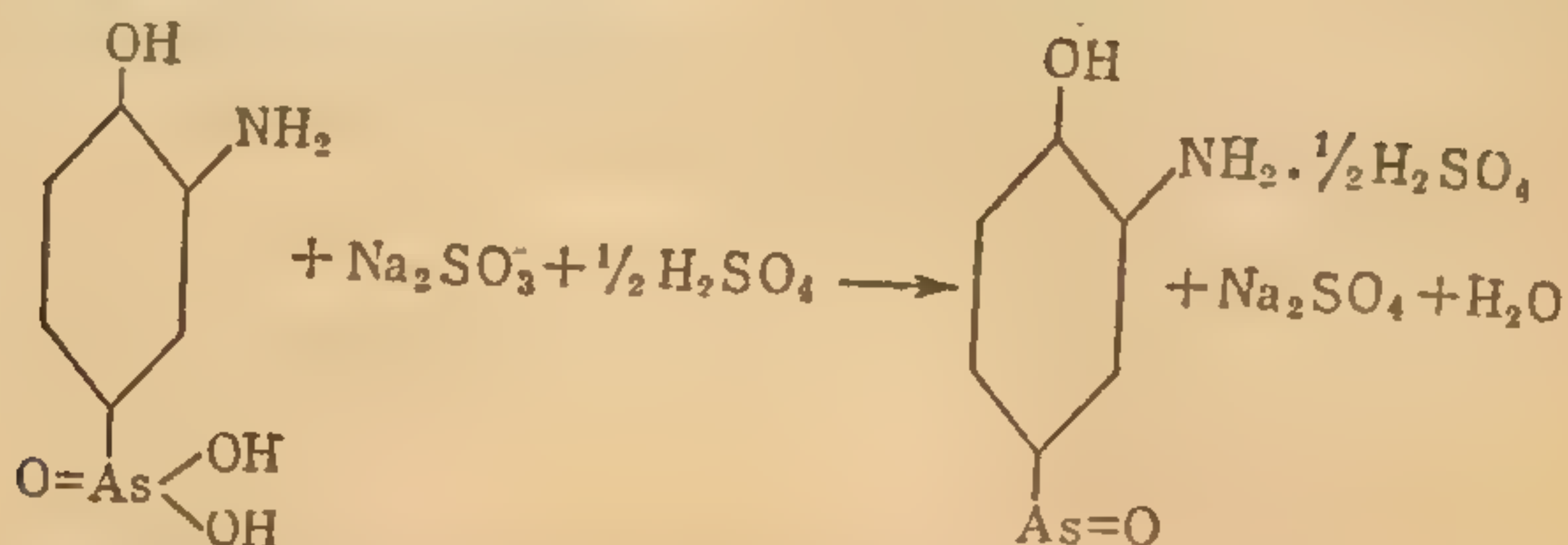
В охлажденной до 5—7° 20% серной кислоте растворяют аминоксифениларсоновую кислоту и к полученному раствору добавляют 20% от веса последней иодистого калия и некоторое количество кристаллического сульфита.

Происходят следующие химические реакции, в которых восстановителем является сернистая кислота, а иод служит лишь переносчиком электронов:



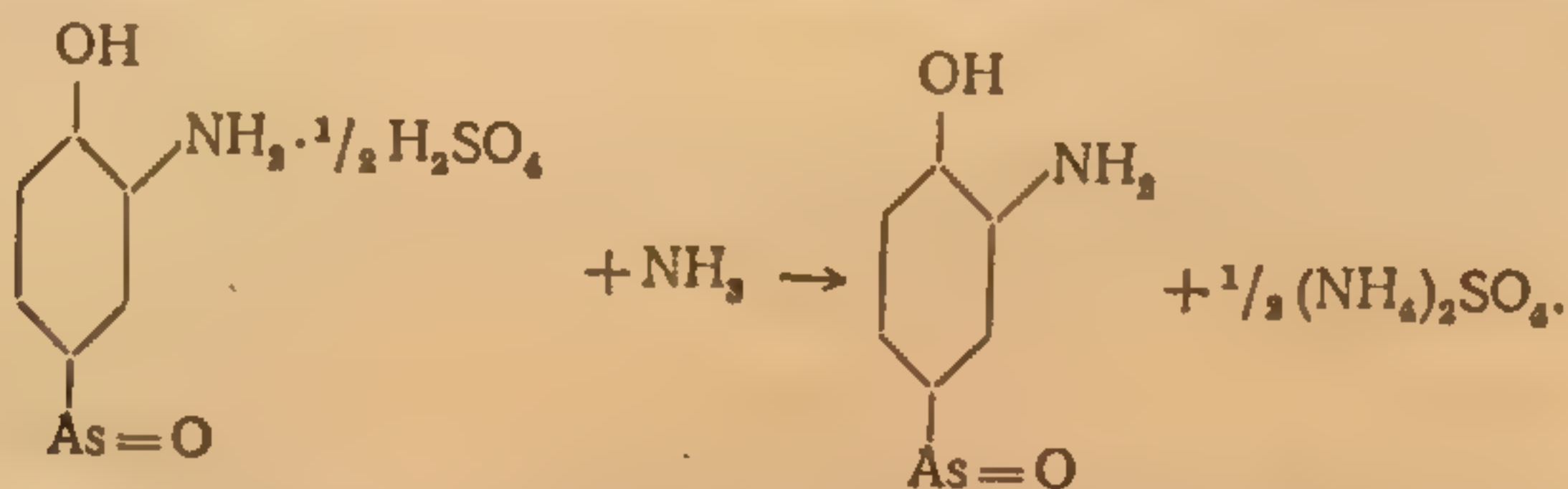


Суммарное уравнение реакции:



Ход процесса контролируют кусочком фильтровальной бумаги, смоченной раствором иода в иодистом калии. Обесцвечивание бумажки указывает на присутствие в растворе свободной сернистой кислоты, отсутствие обесцвечивания — на израсходование последней. В этом случае в реакционный раствор добавляют новое количество сульфита. Процесс считается законченным при обесцвечивании контрольной бумажки в течение 3 часов после добавления сульфита. Температура реакционной массы во все время процесса должна лежать в пределах 5—7°.

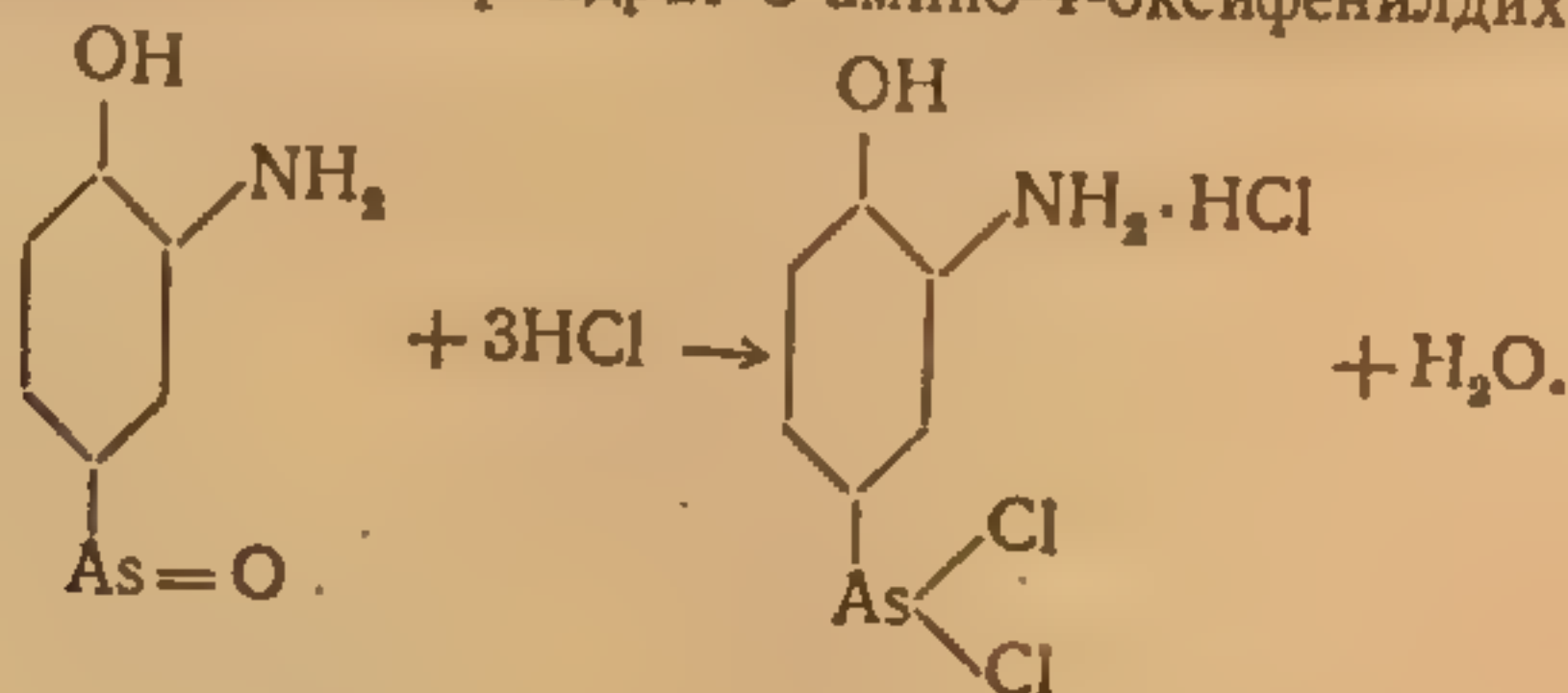
По окончании восстановления осторожно нейтрализуют реакционную массу водным раствором аммиака до слабого запаха последнего. При нейтрализации серная, сернистая и иодистоводородная кислоты переходят в соответствующие соли аммония, а находившийся в растворе сульфат получившегося 3-амино-4-оксифениларсеноксида превращается в основание и выпадает в осадок:



Осадок арсеноксида (имеющий светлошоколадный цвет) отфильтровывают и тщательно отмывают от минеральных примесей сначала насыщенным раствором поваренной соли, затем охлажденной до 4—5° водой.

Отмытый арсеноксид растворяют в 5% соляной кислоте, полученный раствор размешивают с активированным углем и фильтруют, после чего к нему добавляют при температуре 8—10° концентрированную соляную кислоту до получения 15—20% общей концентрации хлористого водорода в растворе.

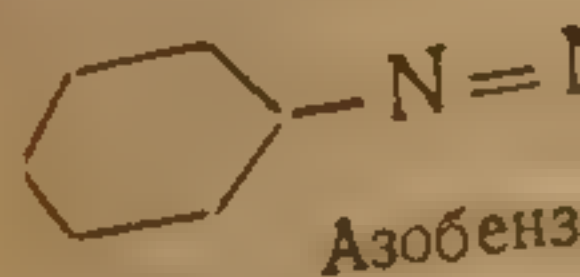
При этом выпадает хлоргидрат 3-амино-4-оксифенилдихлорарсина:



Осадок отфильтровывают, примеси сульфита повышая ее концентрацию, смешивают с...

До выпуска с мышьяка (норма 25%) норма 34,2—36,7% мышьяка не выше альбумину.

§ 8. Производные мышьяка отличаются от мышьяка ядрами, азобензола:

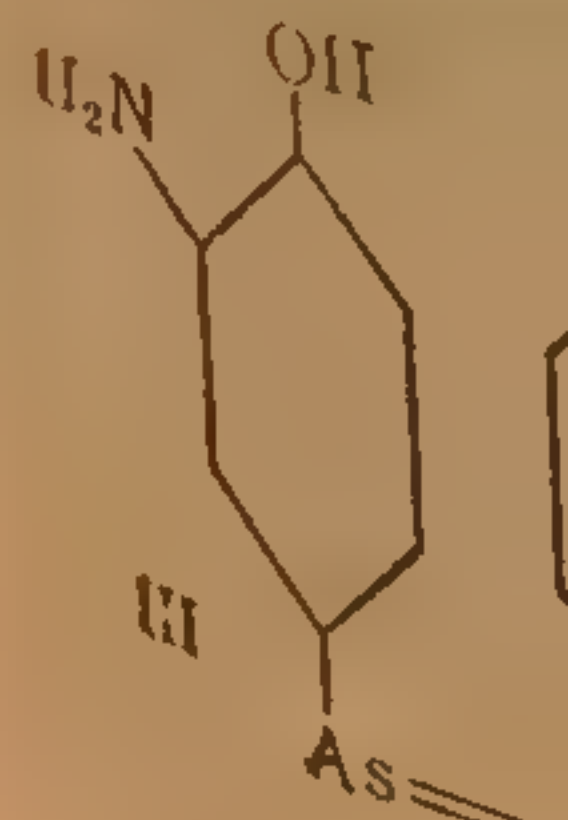
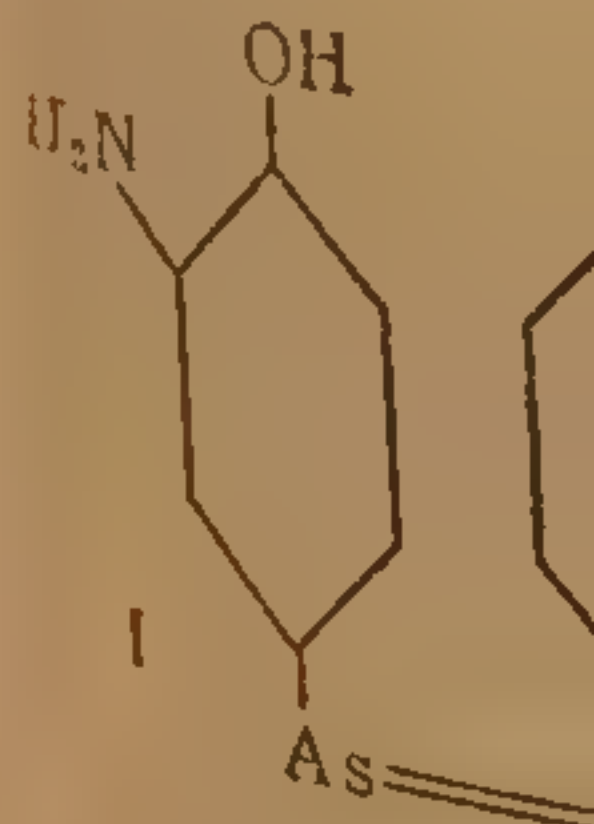


К этому типу относятся следующие.

Сальварсана бензола (I). Кристаллизация мышьяка 31

Миарсенон дегидбисульфит на практическое — 18,2

Новарсенон формальдегидсульф бензолдиформальде мышьяка.

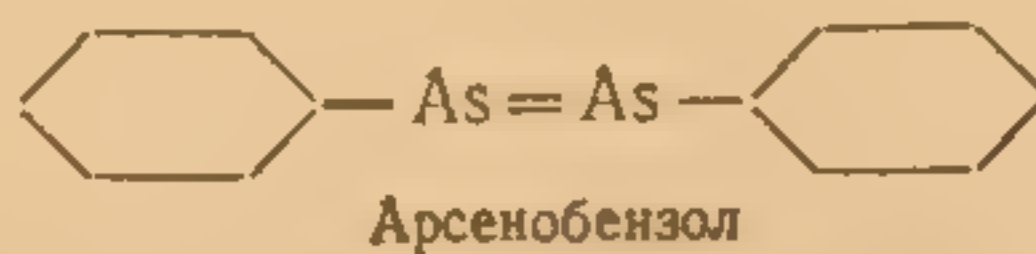
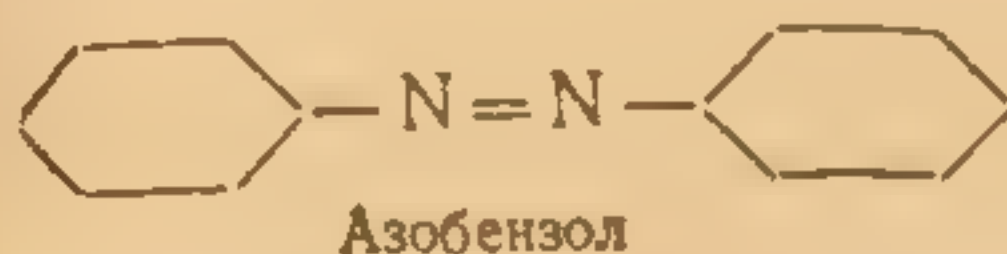




Осадок отфильтровывают и промывают 20% соляной кислотой от возможной примеси сульфатов, после чего сушат при температуре 20—25°, постепенно повышая ее в течение нескольких дней до 60°, измельчают, просеивают, смешивают с сухим лимоннокислым натрием и развешивают в ампулы.

До выпуска с завода саварсен подвергают анализу на содержание мышьяка (норма 25,3—26,5%, теоретическое содержание—25,8%), хлора (норма 34,2—36,7%, теоретическое содержание—36,66%) и влажности (норма не выше 1%), а также биологическому и клиническому испытанию.

§ 8. Производные арсенобензола. Особенно выдающимися лечебными качествами отличаются соединения трехвалентного мышьяка с двумя ароматическими ядрами, производные арсенобензола, являющегося аналогом азобензола:

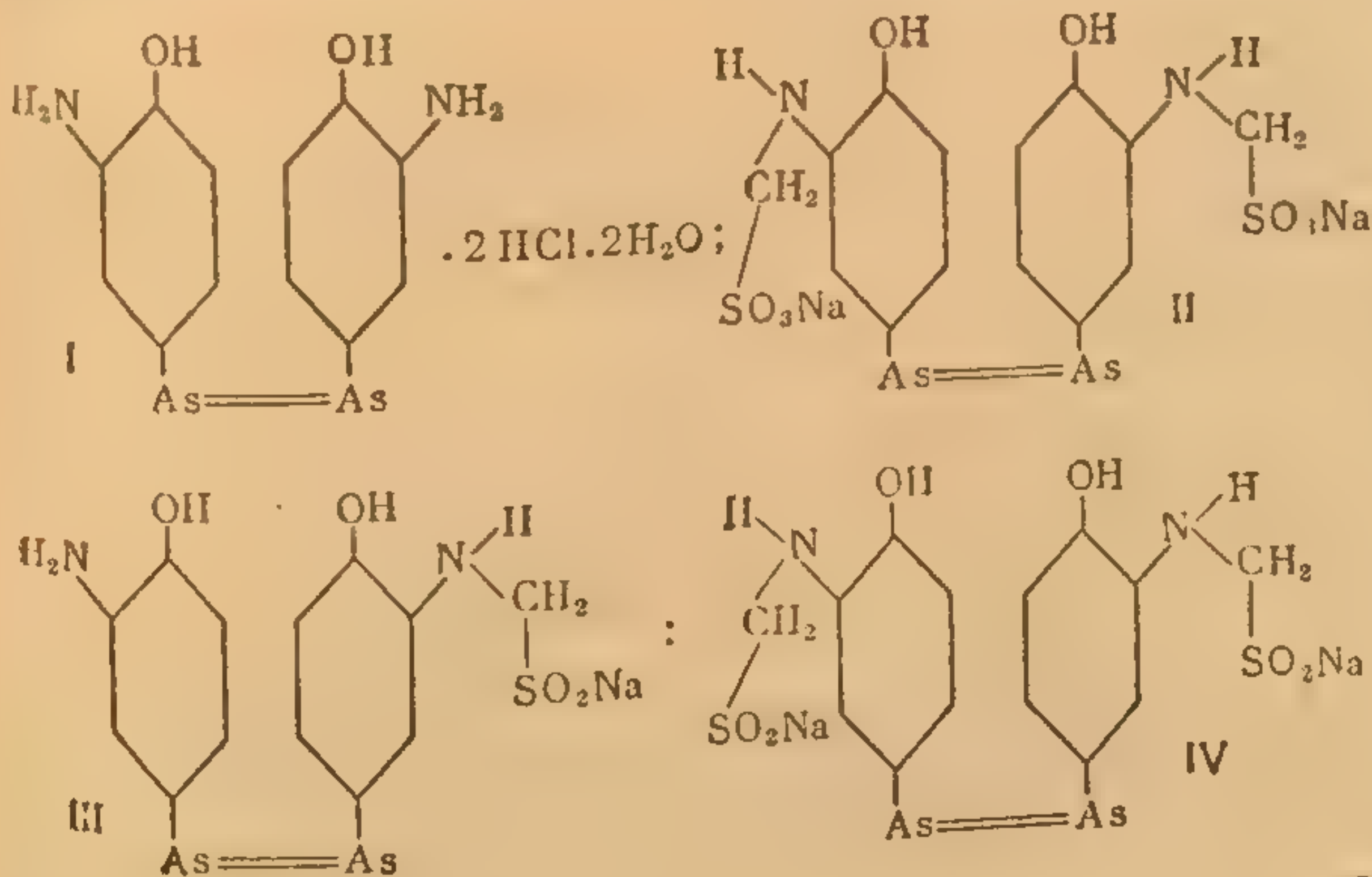


К этому типу соединений, образующих сальварсановый ряд, относятся следующие.

**С а л ь в а р с а н**, или дихлоргидрат 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола (I). Кристаллизуется с двумя молекулами воды. Теоретическое содержание мышьяка 31,6%.

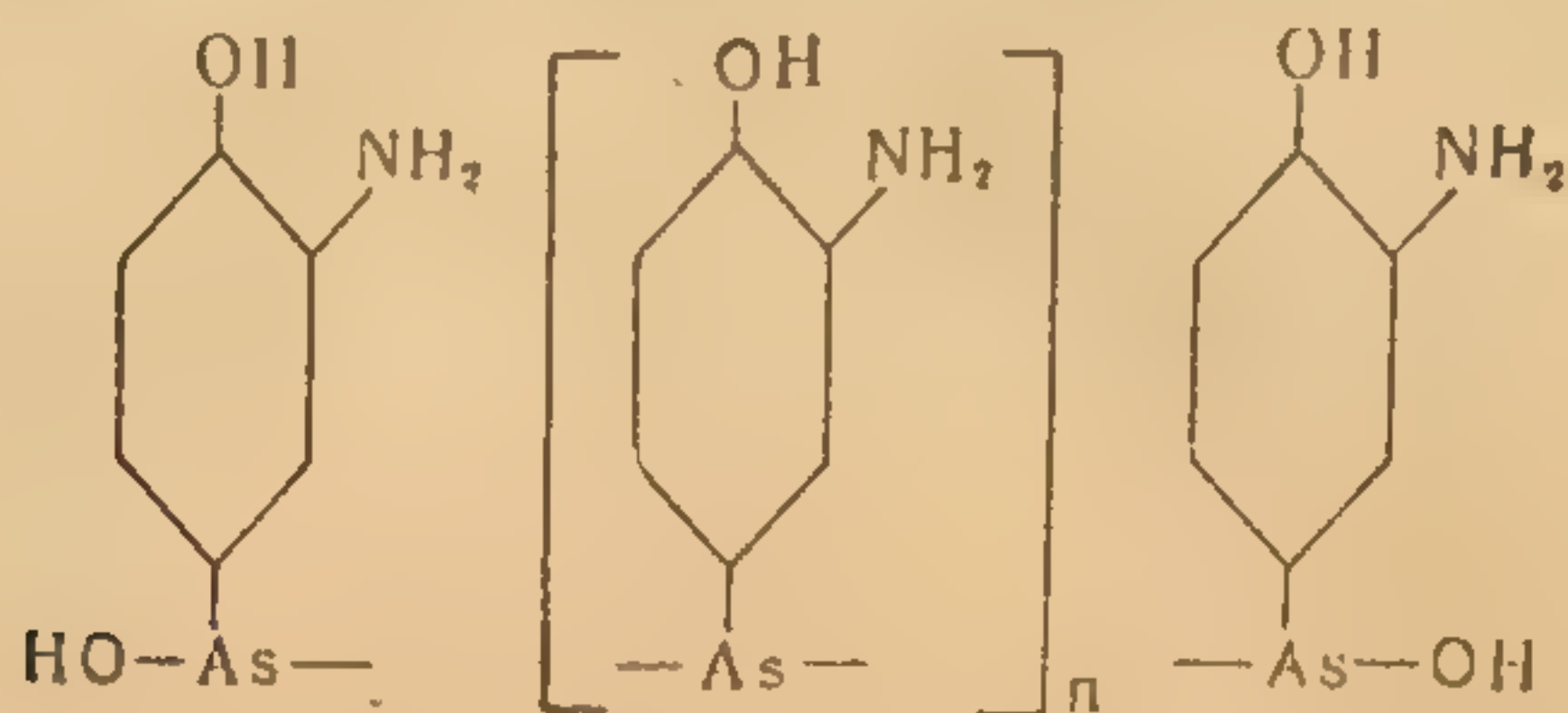
**М и а р с е н о л**, или 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензолдиформальдегидбисульфит натрия (II). Теоретическое содержание мышьяка 24,6%, практическое — 18,2—19,2%.

**Н о в а р с е н о л**, или смесь 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензолформальдегидсульфоксилата натрия (III) с 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензолдиформальдегидсульфоксилатом натрия (IV). Содержит от 19 до 20% мышьяка.





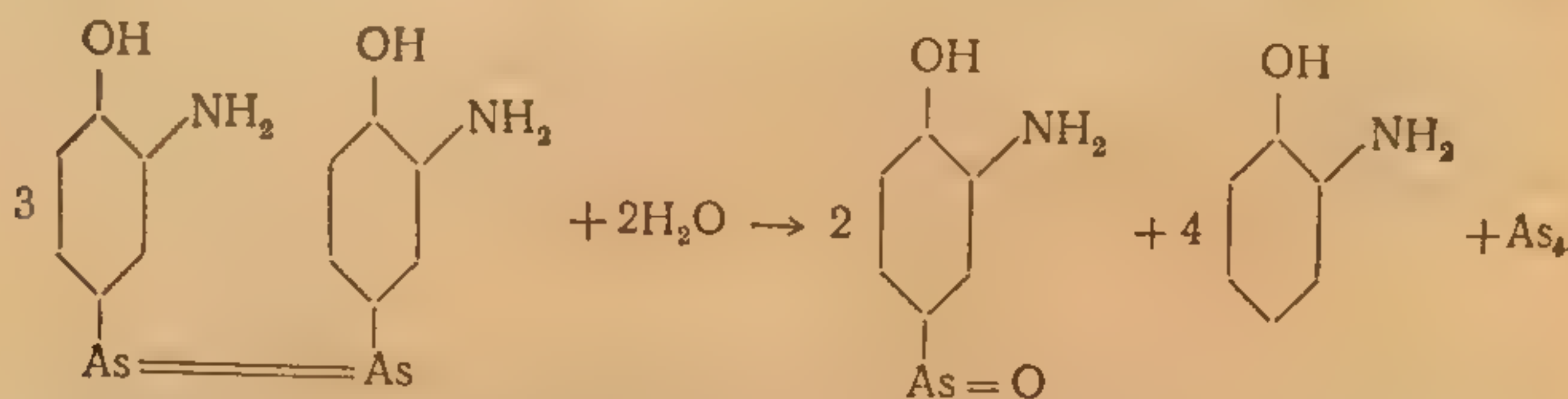
По исследованиям М. Я. Крафта с сотрудниками, строение сальварсановых соединений отвечает полимерной форме:



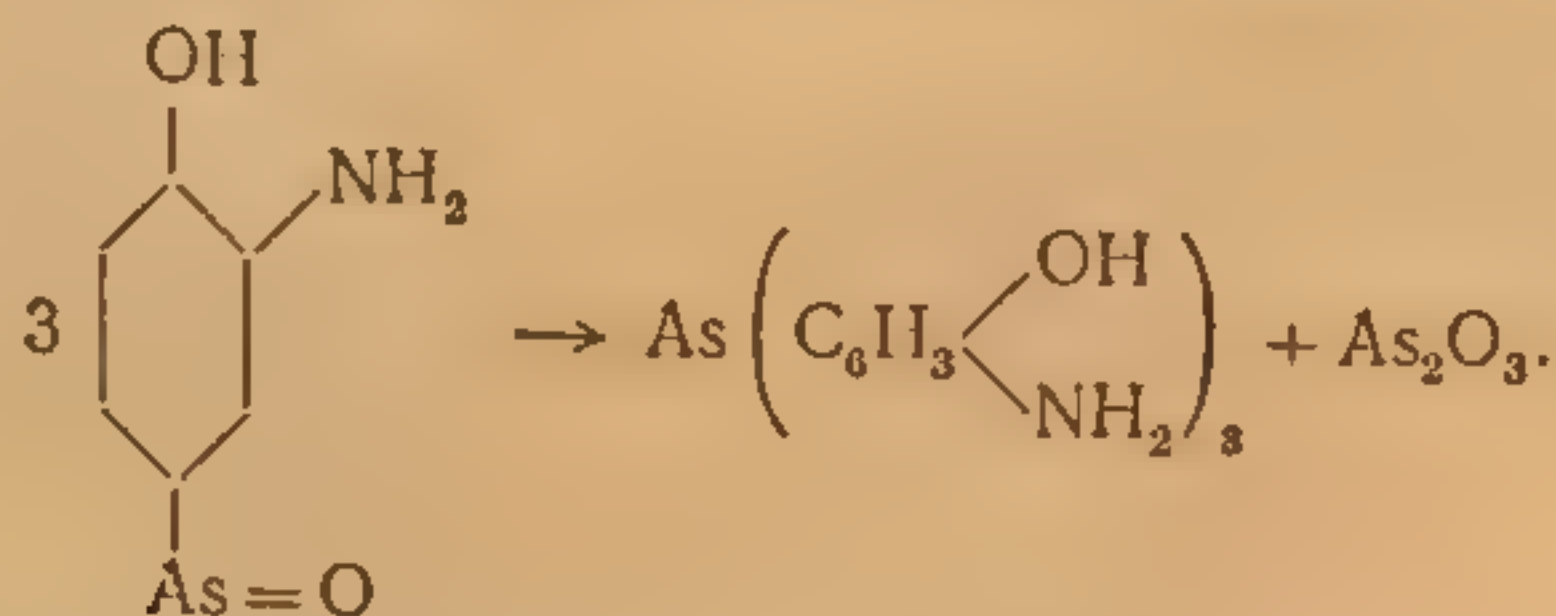
Общее количество фенильных остатков в полимере составляет 10 и больше. Однако в целях упрощения написания уравнений реакций мы будем в дальнейшем изложении химизма процессов придерживаться ранее приведенных димерных формул строения.

Первый член препаратов сальварсанового ряда—диаминодиоксиарсенобензол (сальварсан)—в виде основания нерастворим в воде, но, обладая амфотерными свойствами, образует растворимые соли как с кислотами (за счет аминогрупп), так и со щелочами (за счет фенольных гидроксильных групп).

Как основание, так и натриевая соль (фенолят) очень нестойки и на воздухе быстро окисляются с образованием 3-амино-4-оксифениларсеноксида и орто-аминофенола с выделением элементарного мышьяка:

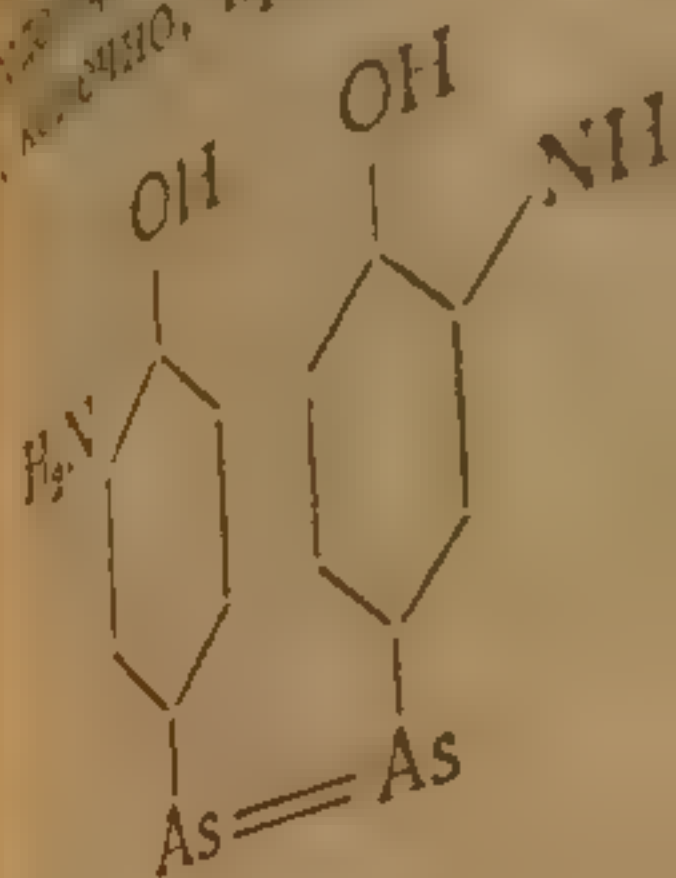


Кроме того, сам арсеноксид может давать дальнейшие трехзамещенные производные мышьяковистого водорода с выделением мышьяковистого ангидрида:



Во избежание этого сальварсан выпускался в виде хлоргидрата, но растворы его непригодны для инъекции, так как вследствие гидролиза они дают кислую реакцию. Поэтому непосредственно перед применением сальварсан должен быть растворен в воде и точно нейтрализован раствором щелочи.

Фенольный гидроксид  
...соединения, проводимые



Полученный раствор  
из-за выделения осно  
воздуха.

Вследствие всех эти  
был заменен более стойк  
рованными аминогрупп

Миарсенол (сальварсан), обе аминогруппы

бисульфата натрия (см. стр. 397)

Новарсенол (сальварсан) с одной и двумя ацильными группами

является остаток фенонгалином.

Ронгалит можно получить с кислым сульфидом мышьяка

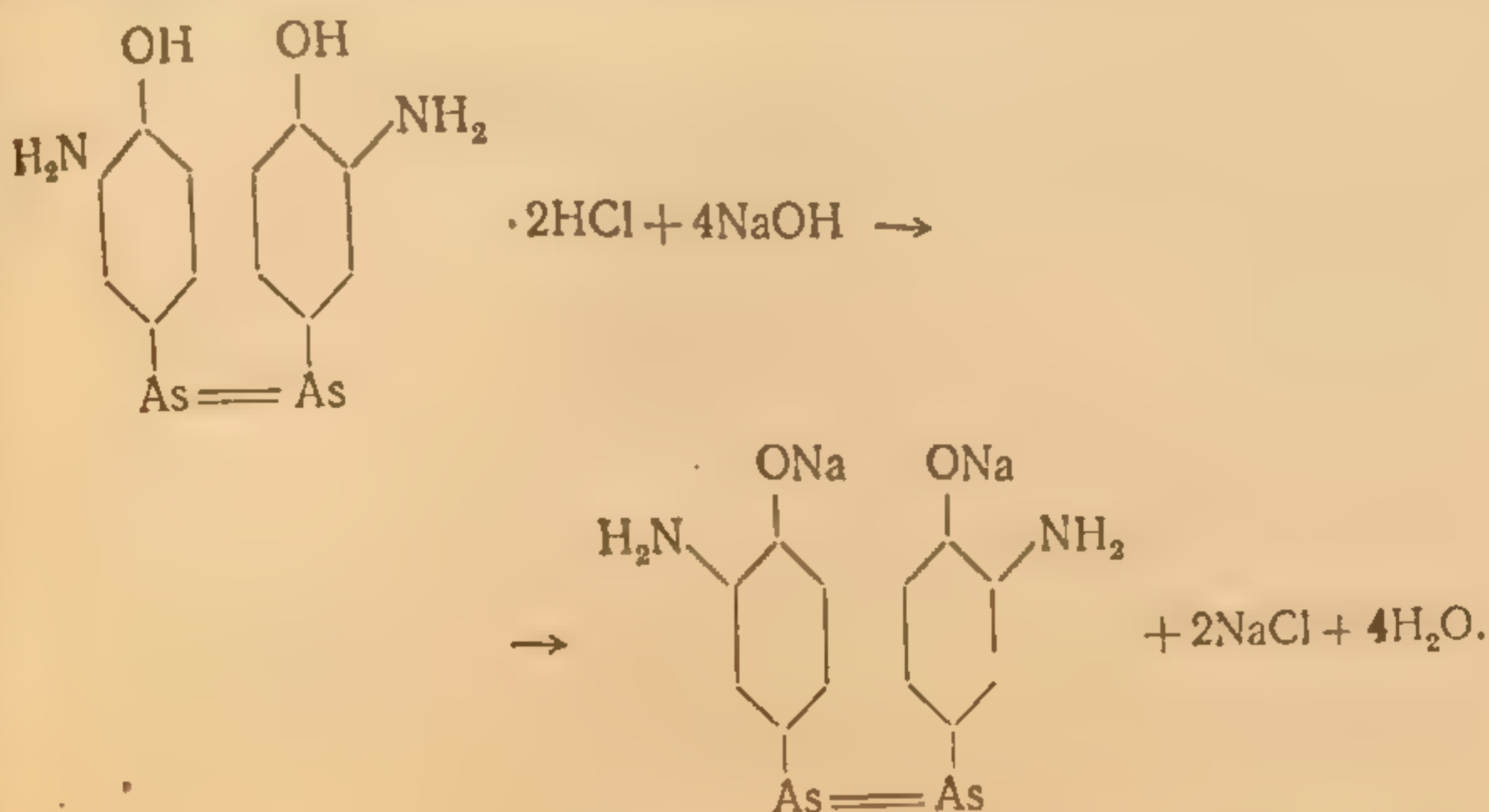
существовавшей в строении:

Эта соль образует осадок, который собой бесцветные хлопья, с едкой щелочью

Реакцию конденсации в последующую окислительную



(с содой фенольный гидроксил не реагирует), причем все эти операции должны, конечно, проводиться в стерильных условиях:



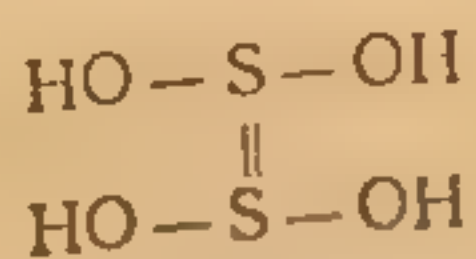
Полученный раствор нестойк и, кроме того, при стоянии мутнеет из-за выделения основания сальварсана под действием углекислоты воздуха.

Вследствие всех этих неудобств для врачебного пользования сальварсан был заменен более стойкими и хорошо растворимыми производными с ацилированными аминогруппами—миарсенолом и новарсенолом.

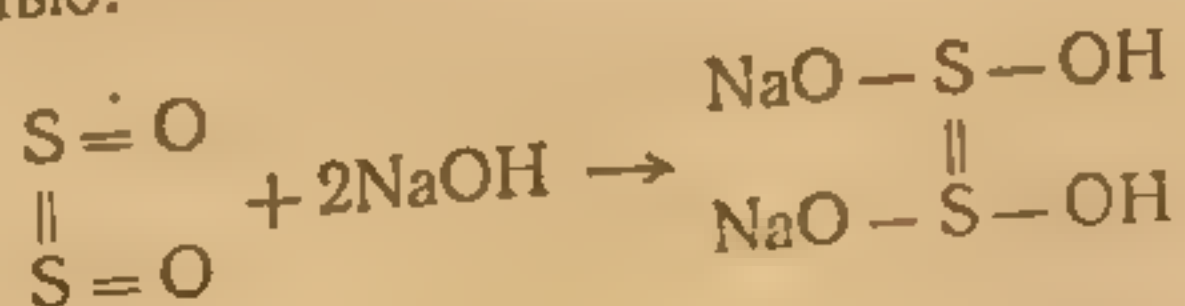
Миарсенол (ГФVIII, 364) представляет собой основание сальварсана, обе аминогруппы которого ацилированы остатком формальдегидбисульфита натрия (см. часть I, Ацилирование, § 3).

Новарсенол (ГФVIII, 390) — смесь основания сальварсана с одной и двумя ацилированными аминогруппами, причем ацилом является остаток формальдегидсульфокислоты натрия, называемого ронгалитом.

Ронгалит можно рассматривать как продукт конденсации формальдегида с кислым сульфокислотокислым натрием, т. е. с кислотой  $\text{H}_4\text{S}_2\text{O}_5$  существующей в свободном состоянии сульфокислоты строения:



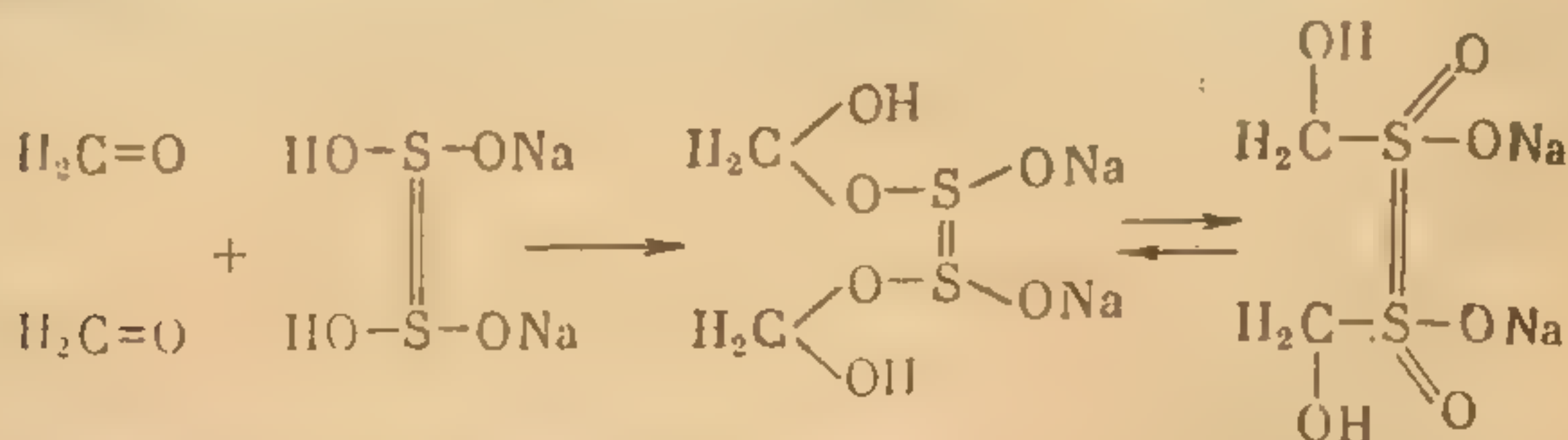
Эта соль образуется при взаимодействии окиси серы  $\text{S}_2\text{O}_3$ , представляющей собой бесцветный газ и являющейся ангидридом сульфокислоты, с едкой щелочью:



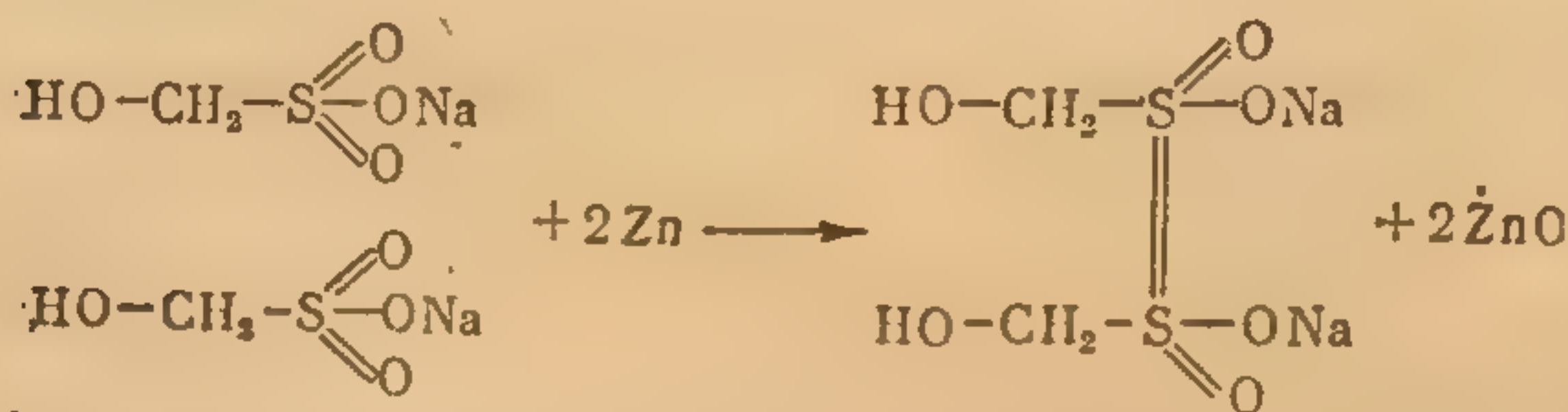
Реакцию конденсации формальдегида с бисульфитом натрия в последующую окислительно-восстановительную изомеризацию получен-



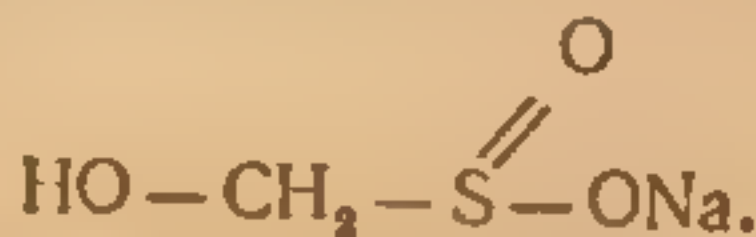
ного продукта (см. часть I, Окисление, § 5) можно представить следующим образом:



Подобно тому как гидросульфит образуется при восстановлении двух молекул бисульфита натрия (см. часть I, Восстановление, § 2), ронгалил может быть получен восстановлением формальдегидбисульфита натрия цинковой пылью:



Обычно для формальдегидсульфоксилата принимают половинную формулу строения, которая гораздо удобнее в написании:



В дальнейшем мы будем пользоваться этим изображением строения ронгалита.

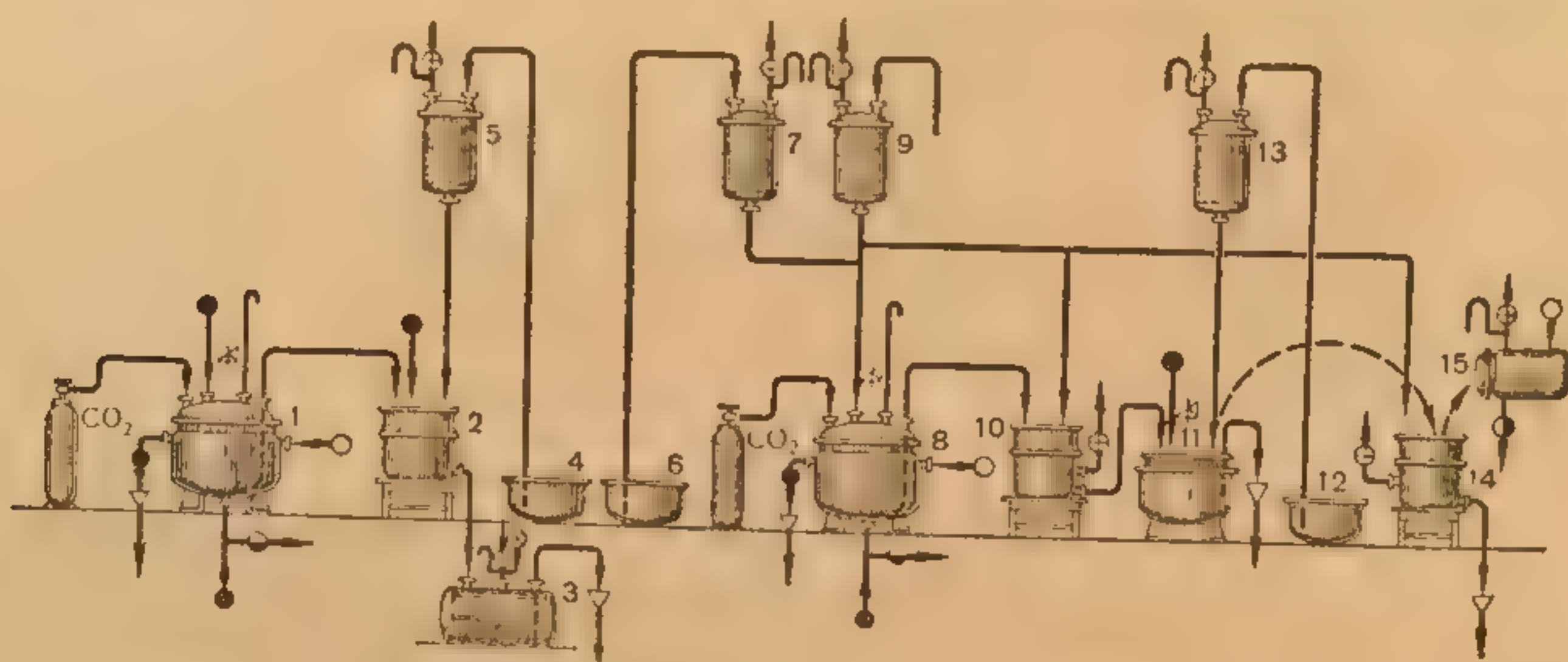
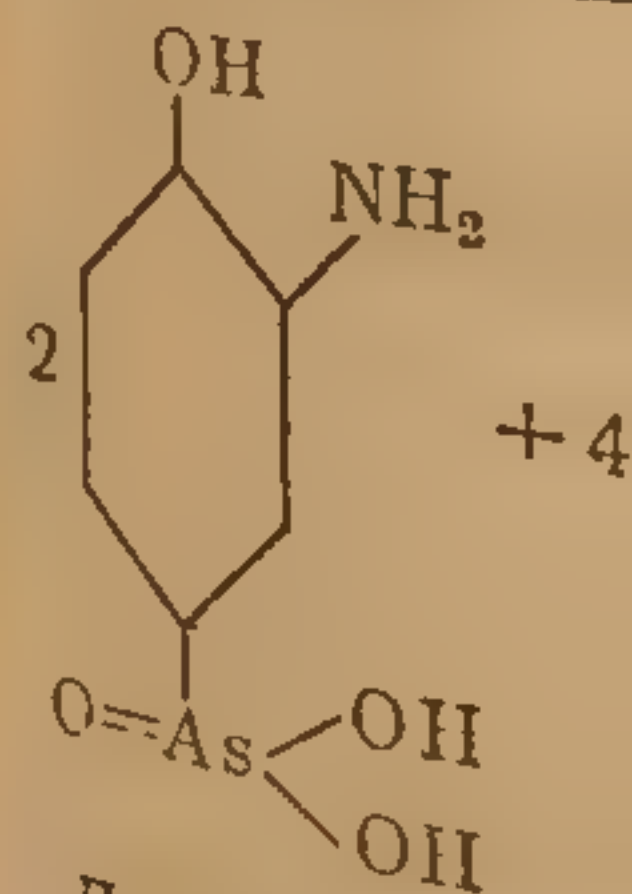
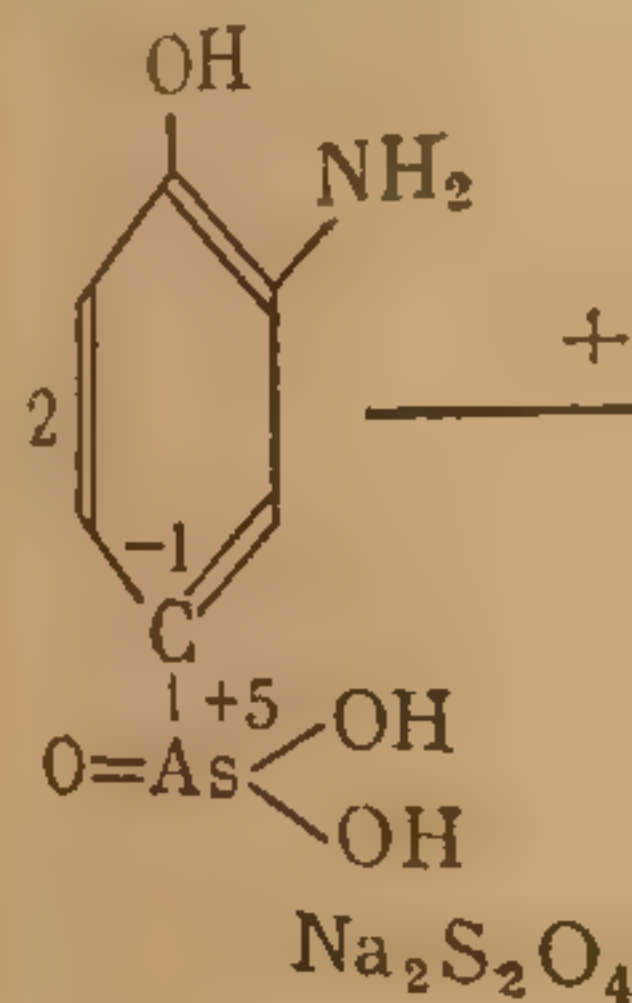


Рис. 87. Схема производства сульфата сальварсана.

1—редуктор; 2—нутч-фильтр; 3—монтажка; 4—бачок для растворения поваренной соли; 5—мерник для раствора поваренной соли; 6—бачок для растворения едкого натра; 7—мерник для раствора щелочи; 8—аппарат для получения раствора фенолята сальварсана; 9—мерник для дистиллированной воды; 10—нутч-фильтр; 11—аппарат для получения сульфата сальварсана; 12—бачок для разбавления серной кислоты; 13—мерник для раствора серной кислоты; 14—нутч-фильтр; 15—вакуум-сушилка.

Оба описанные выше ацилированные производные сальварсана представляют собой легко растворимые в воде порошки различных оттенков жел-

коричневого цвета, из которых воздух в старте и эфире с целью применения сальварсана вводится в § 9. Производство для синтеза м... сальварсана, ко... 4-оксибензиларсо... ацилированием кото... дают соответствующие... Восстановление... бензиларсоновой пров... сальварсана (см. § 6). С... ацилоксибензиларсо... из препаратов пров... Для производс... кислота восстанавли...



Для проведения... вят раствор соды, к... чтобы основание сал... его до 55—58°. При... фениларсоновой кис... живаю на уровне 6... охлаждением через... которому дают отста... док переапливают у... мывают раствором п... ления кислородом

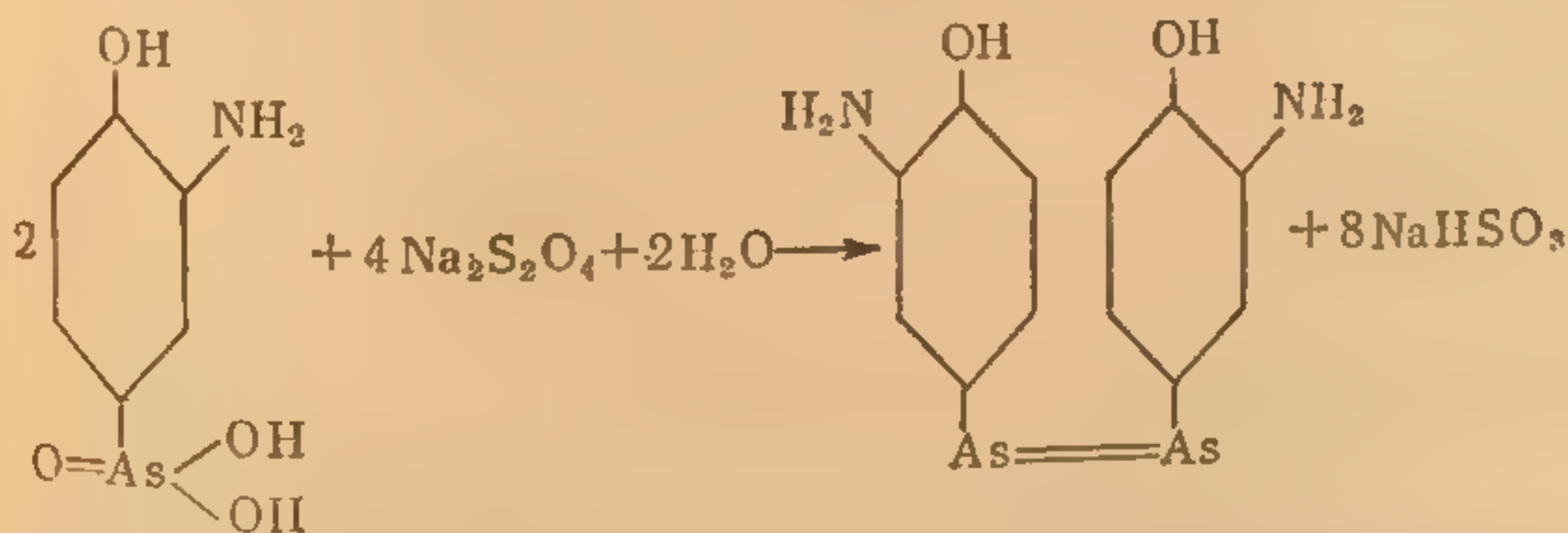
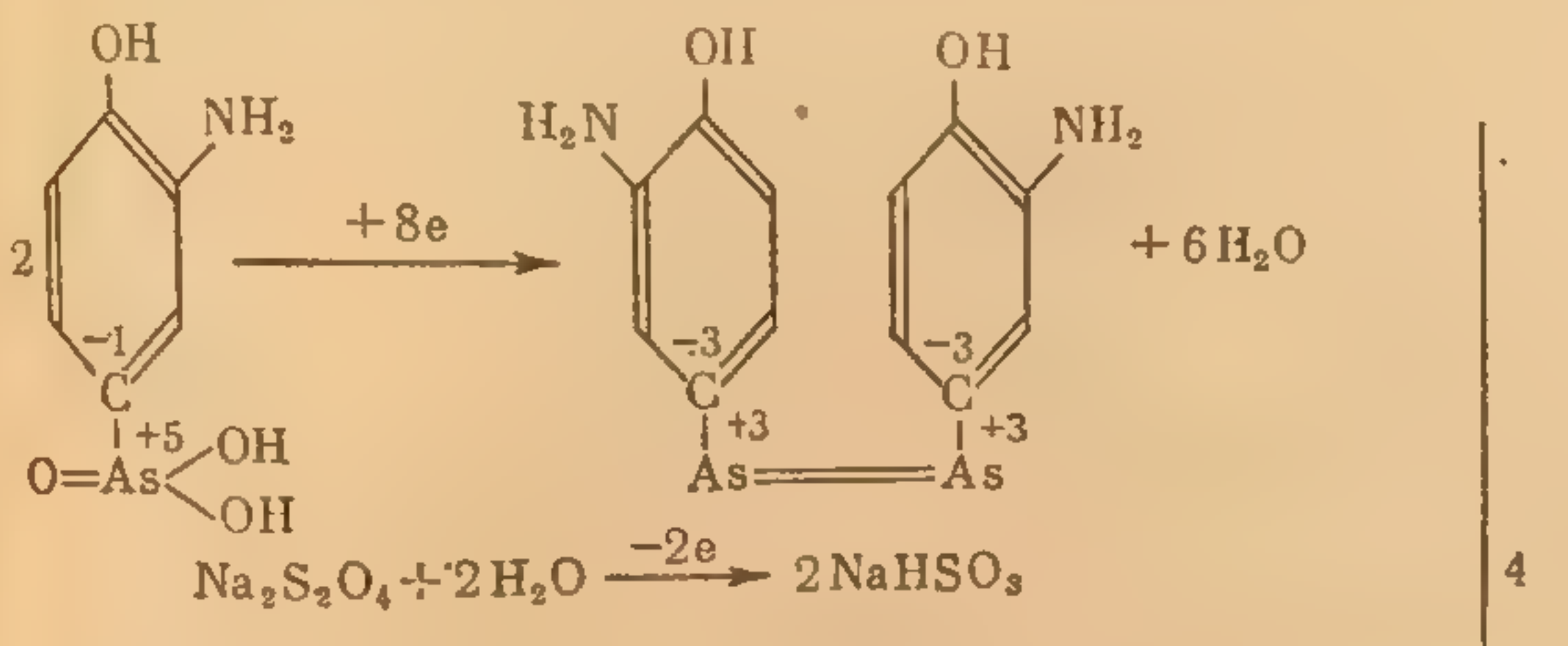


то-оранжевого цвета и выпускаются в герметически запаянных ампулах, из которых воздух эвакуирован или заменен инертным газом ( $\text{CO}_2$  или  $\text{N}_2$ ). В спирте и эфире они нерастворимы, водные растворы нейтральны. Миарсенол применяется для введения в мышечную ткань, в то время как новарсенол вводится внутривенно.

§ 9. Производство миарсенола и новарсенола. Исходным полупродуктом для синтеза миарсенола и новарсенола служит 3-нитро-4-оксифениларсоновая кислота, которую ступенчато восстанавливают сначала до 3-амино-4-оксифениларсоновой кислоты, а затем до основания сальварсана, ацилированием которого формальдегидбисульфитом или ронгалитом получают соответственно первый или второй из названных препаратов.

Восстановление нитрооксифениларсоновой кислоты до аминоксифениларсоновой проводят методом, аналогичным описанному при производстве осарсола (см. § 6). Однако вторую фазу восстановления, т. е. превращение аминоксифениларсоновой кислоты в основание сальварсана, для каждого из препаратов проводят различными путями.

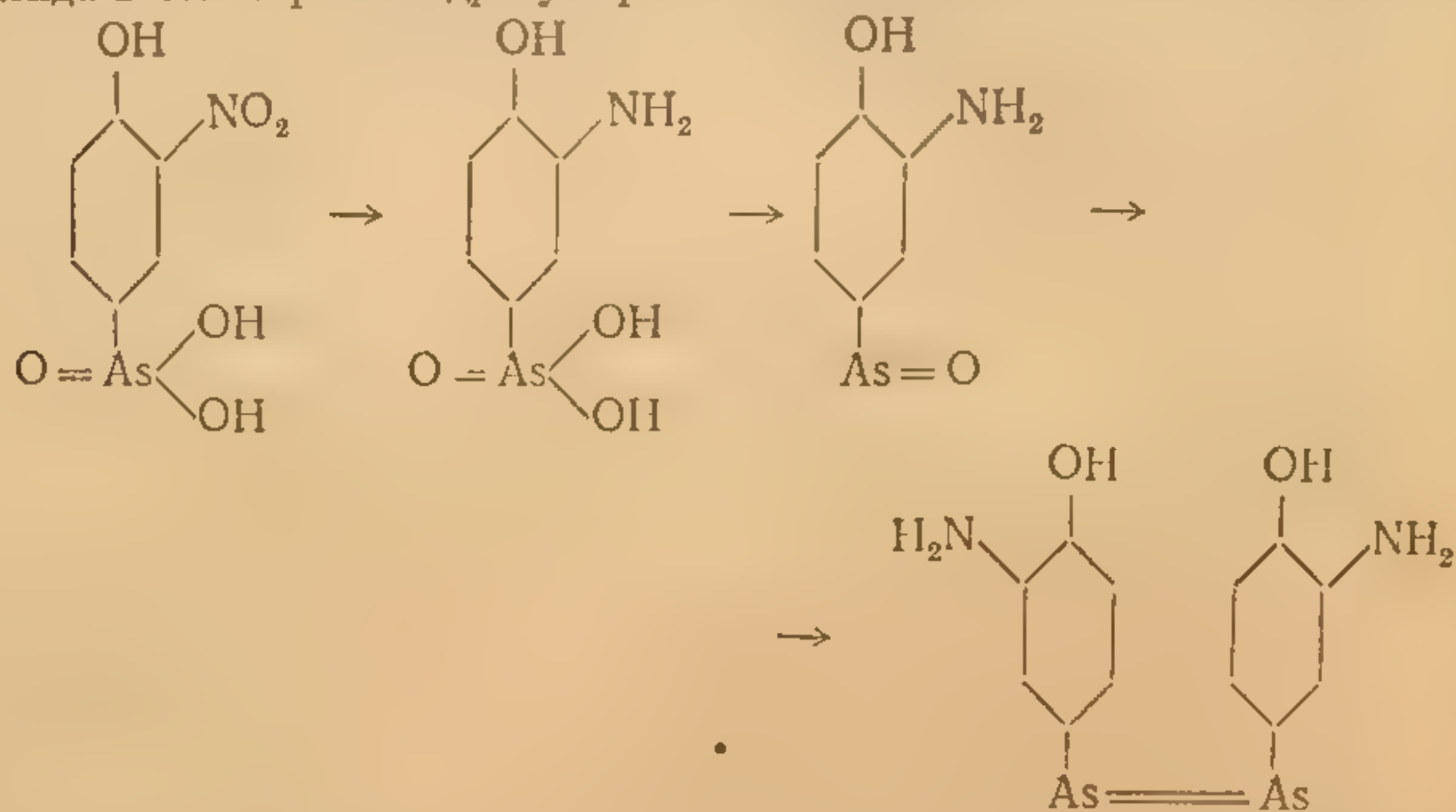
Для производства миарсенола (рис. 87) аминоксифениларсоновая кислота восстанавливается гидросульфитом по уравнению:



Для проведения этой реакции в аппарате из нержавеющей стали готовят раствор соды, к которому добавляют чистой поваренной соли (для того, чтобы основание сальварсана не перешло в коллоидную форму) и нагревают его до  $55-58^\circ$ . При этой температуре производят растворение аминоксифениларсоновой кислоты и гидросульфита. Температуру раствора поддерживают на уровне  $60^\circ$  в течение получаса, регулируя ее нагреванием или охлаждением через рубашку. При этом выпадает основание сальварсана, которому дают отстояться. Основную часть жидкости декантируют, а осадок передавливают углекислым газом на нутч-фильтр, где отсасывают и промывают раствором поваренной соли в токе углекислоты (во избежание окисления кислородом воздуха).

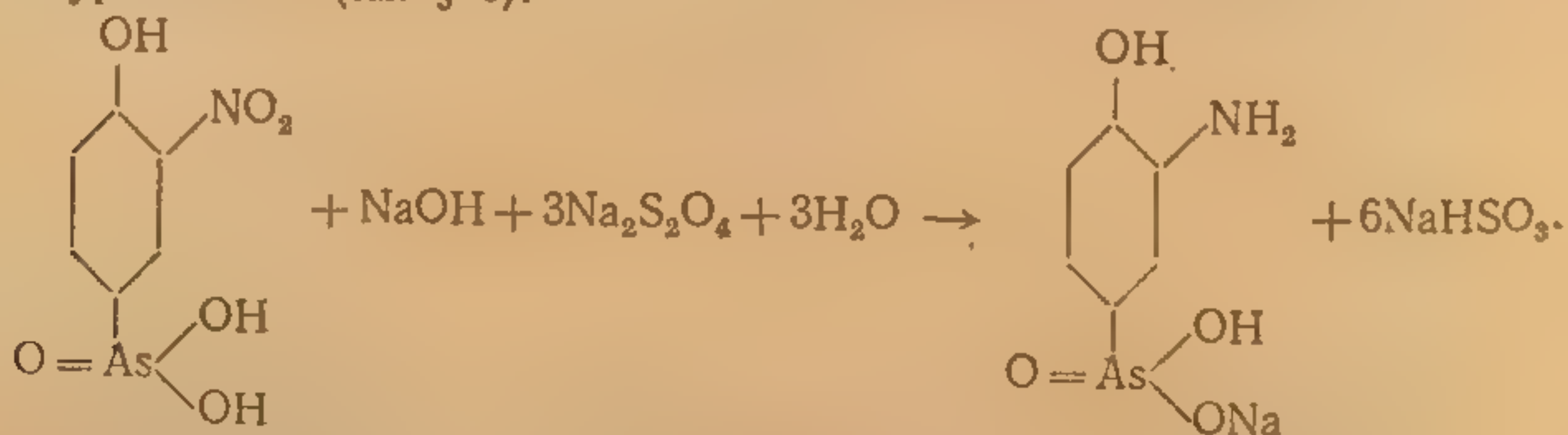


Основание сальварсана для производства новарсенола получают также из аминоксифениларсоновой кислоты, но через промежуточное получение аминоксифениларсеноксида (см. § 7) восстановлением сернистой кислотой в присутствии иода как катализатора, с последующим восстановлением арсеноксида в сальварсан гидросульфитом по схеме:

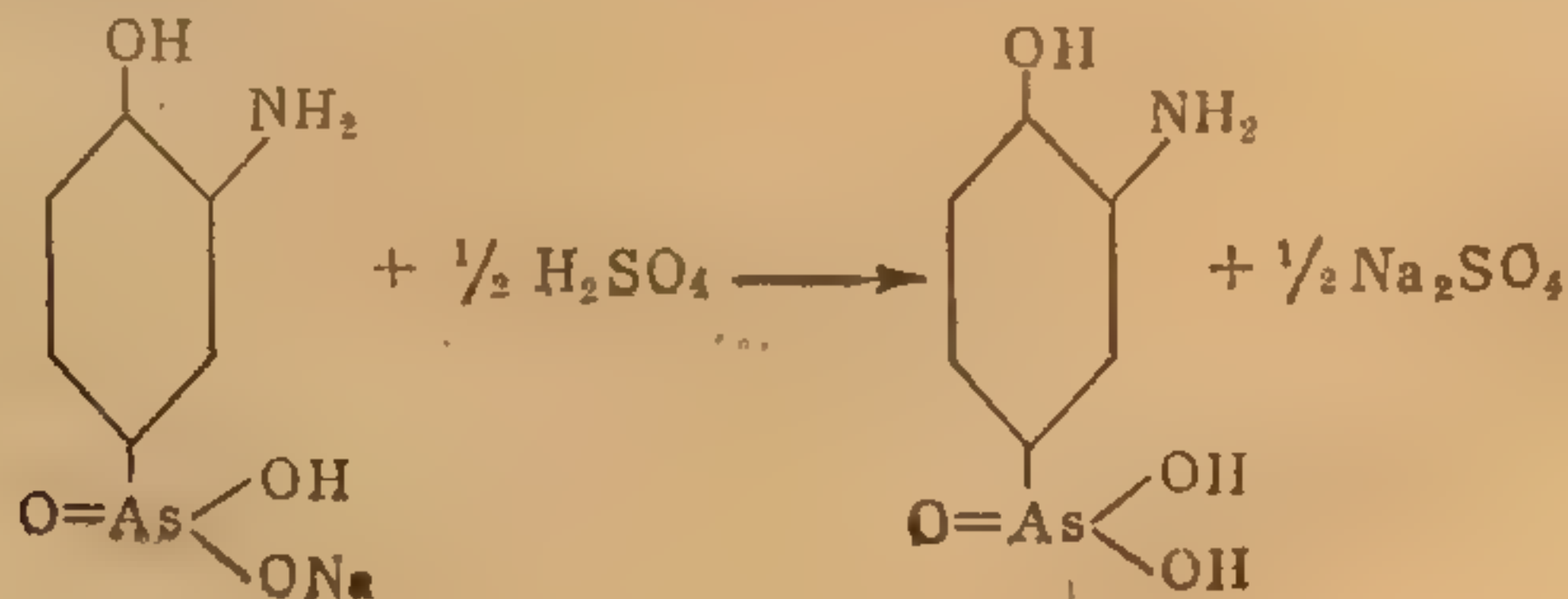


Здесь сернистая кислота, в отличие от производства соварсена, получается не из сульфита, а за счет бисульфита, образовавшегося в результате восстановления нитрооксифениларсоновой кислоты до аминоксифениларсоновой кислоты гидросульфитом, что более экономично. Поэтому исходным веществом для получения сальварсана при производстве новарсенола является не аминоксифениларсоновая кислота, как таковая, а непосредственно нитрооксифениларсоновая кислота, как указано в схеме.

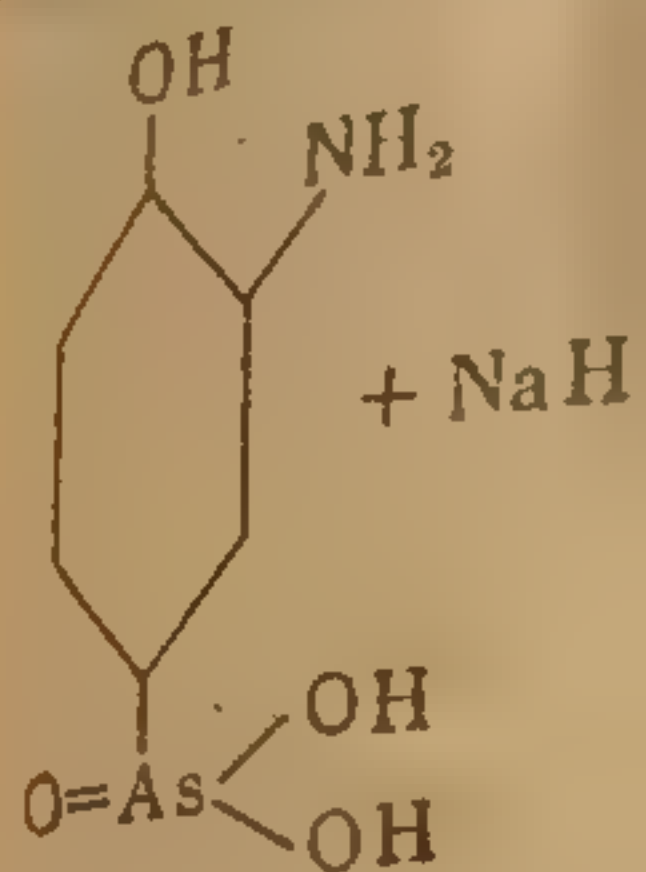
Растворение нитрооксифениларсоновой кислоты в щелочи и восстановление ее гидросульфитом до аминоксифениларсоновой кислоты выражается уравнением (см. § 6):



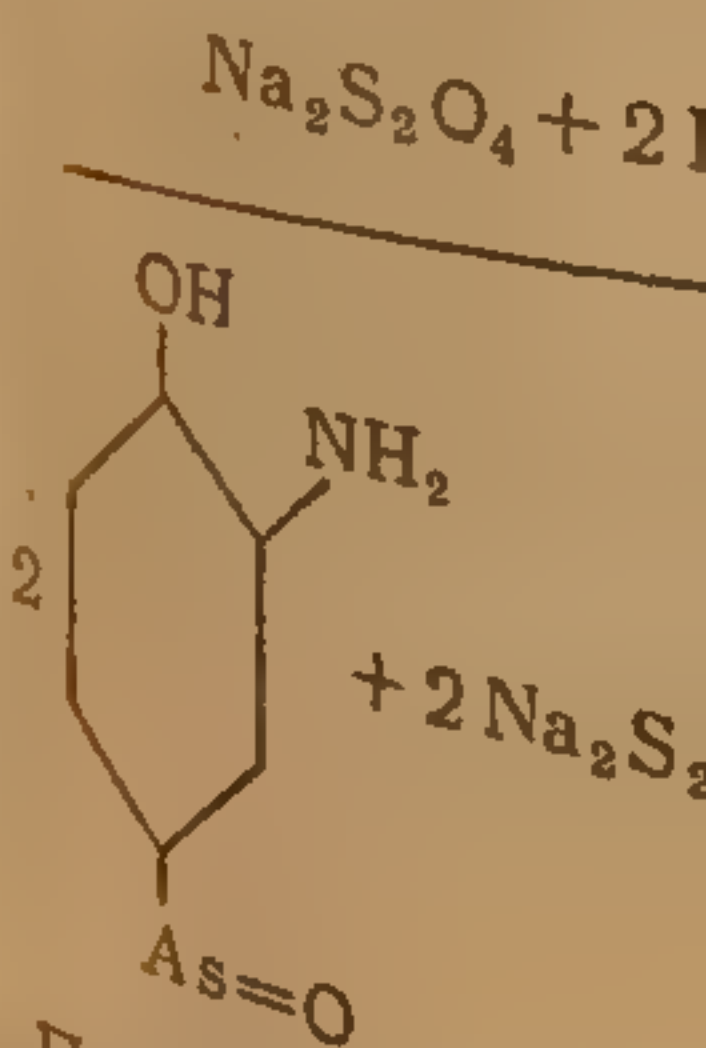
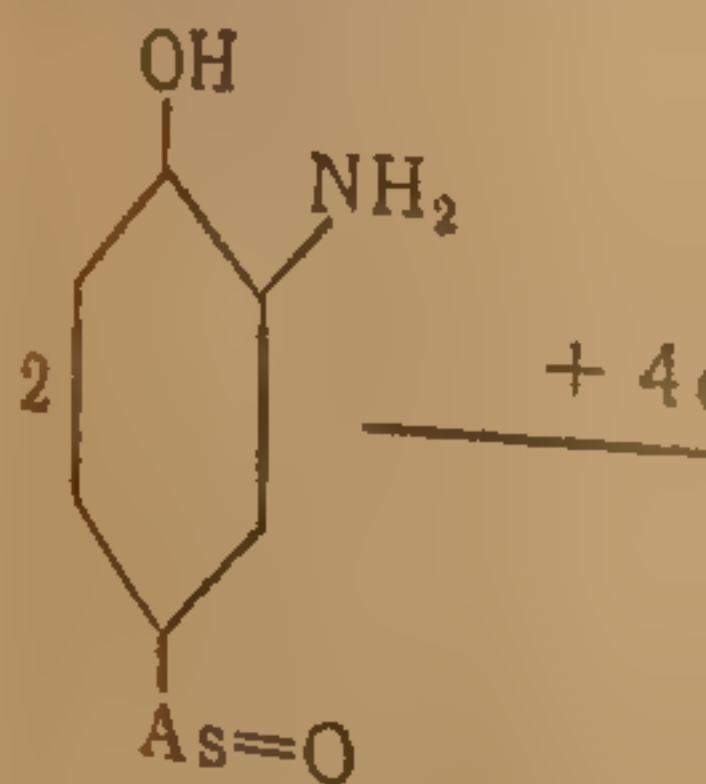
Полученный раствор нейтрализуют серной кислотой для выделения аминоксипродукта:



Когда аминоксифениларсеноксида до 5—6% смешивании до 5—6% кислотой. Реакции и контроль



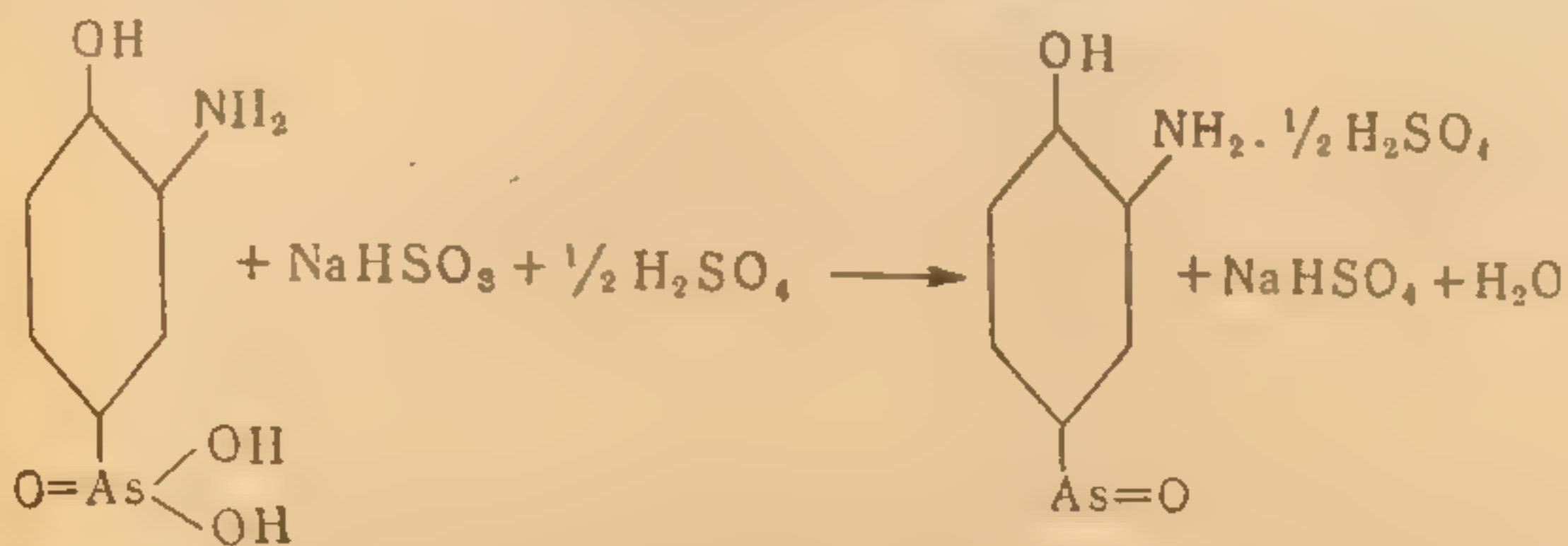
По окончании восстановления водой, затем к жи... арсеноксида при темп... пают рассчитанное кол... Происходит восст... реакции:



После получасового... водой и передают на нут... мывают сначала водой, при которых основан... с воздухом, ведут в ток... Основание сальварс... очистке растворением пр...

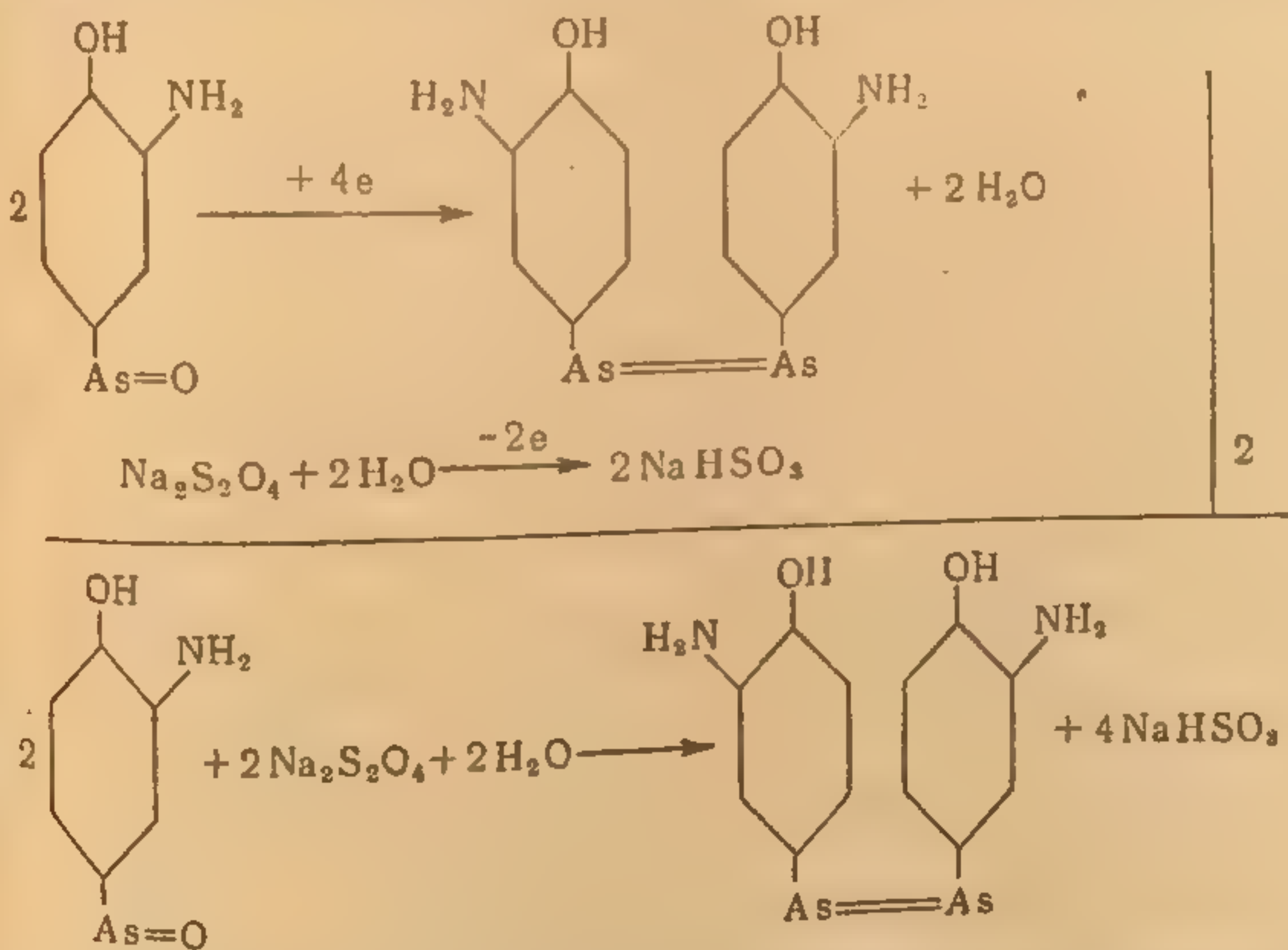


Когда аминокислосоединение осядет на дно аппарата, сливают примерно половину маточного раствора в трап. Остаток в аппарате охлаждают при размешивании до 5—6°, растворяют в нем подкисленный калий и подкисляют серной кислотой. Реакция образования аминоксифениларсеноксида (механизм реакции и контроль см. § 7) выражается уравнением:



По окончании восстановления реакцию массу нейтрализуют аммиачной водой, затем к жидкости с выпавшим светлошоколадного цвета осадком арсеноксида при температуре 12—14° медленно при перемешивании присыпают рассчитанное количество гидросульфита.

Происходит восстановление арсеноксида до сальварсана по уравнению реакции:

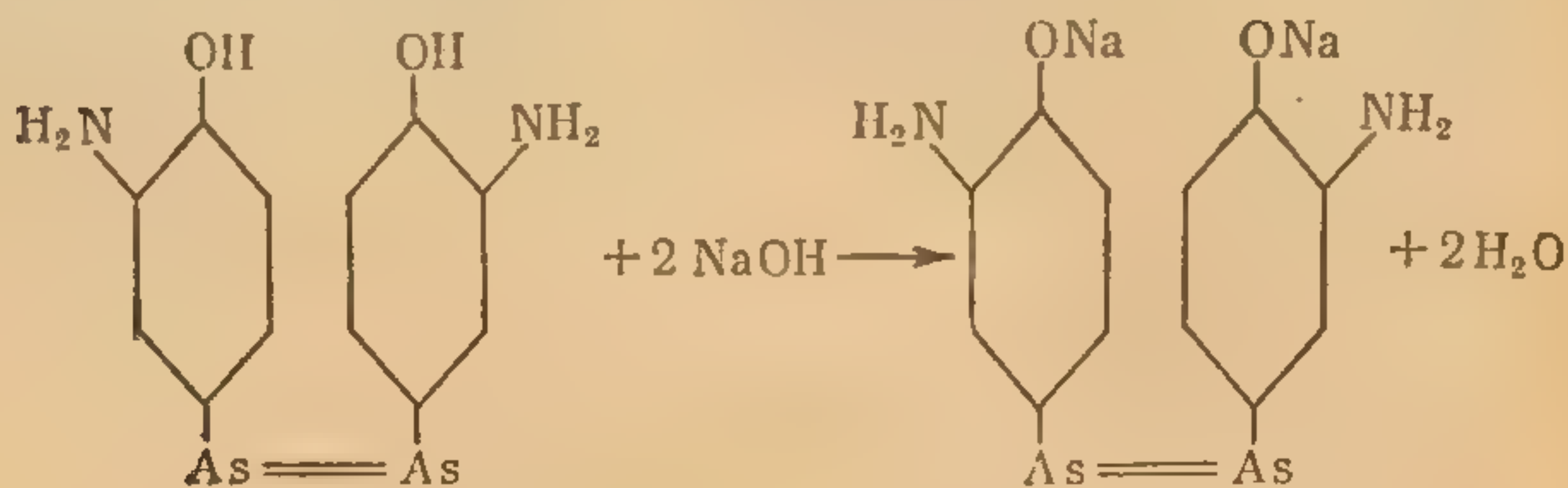


После получасового перемешивания реакцию массу разбавляют водой и передают на нутч-фильтр, где осадок тщательно отсасывают и промывают сначала водой, а затем раствором поваренной соли. Все операции, при которых осадок сальварсана может притти в соприкосновение с воздухом, ведут в токе углекислоты.

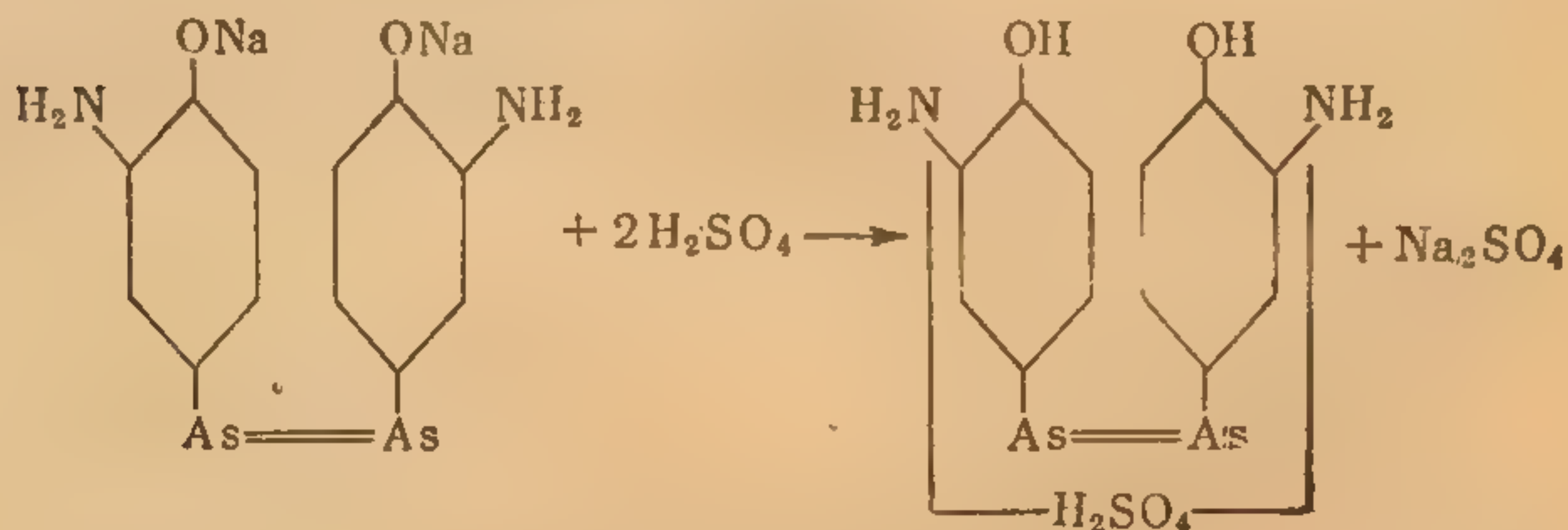
Осадок сальварсана, полученное тем или иным путем, подвергают очистке растворением при легком нагревании в 25% растворе едкого натра



и фильтрацией полученного раствора фенолята сальварсана на нутч-филтре через слой активированного угля:



Полученный прозрачный раствор фенолята подкисляют 25% серной кислотой до кислой реакции на конго:



При подкислении выпадает труднорастворимый сульфат 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола (сальварсана), который кристаллизуется с двумя молекулами воды.

Выпавшему осадку дают отстояться, раствор сливают сифоном в трап и промывают осадок в аппарате водой декантацией. Затем сульфат передают на нутч-филтр, окончательно отмывают дистиллированной водой и затем спиртом.

Все эти операции проводят в токе углекислоты, подаваемой из баллона.

В случае необходимости полученный сульфат сальварсана подвергают дополнительной очистке, после чего отмытый и отсосанный сульфат сальварсана сушат в вакуум-сушилке и ссыпают в герметически закрытые стеклянные банки.

В зависимости от способа получения он служит полупродуктом для производства миарсенола (рис. 88) или новарсенола.

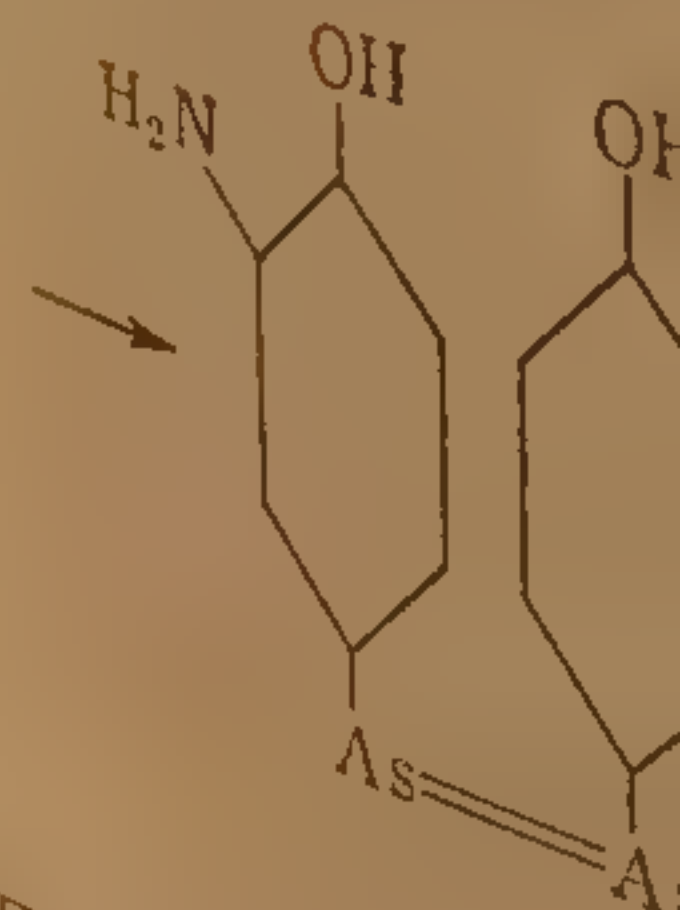
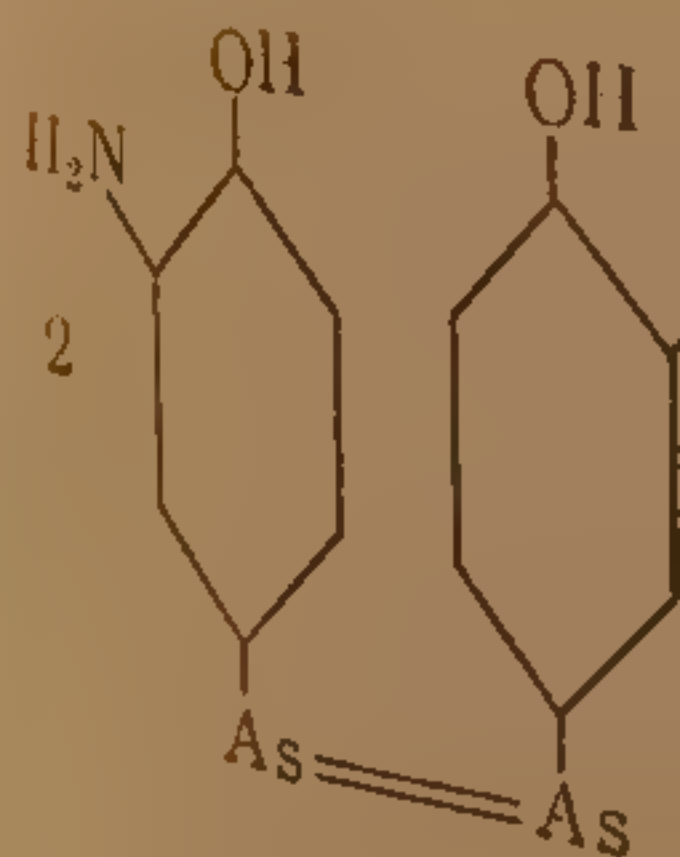
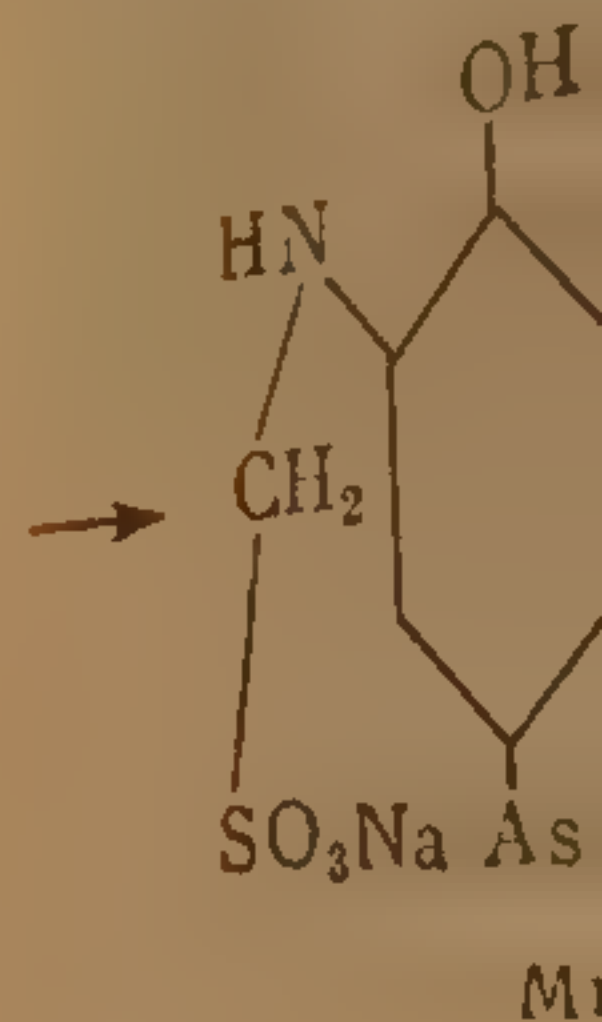
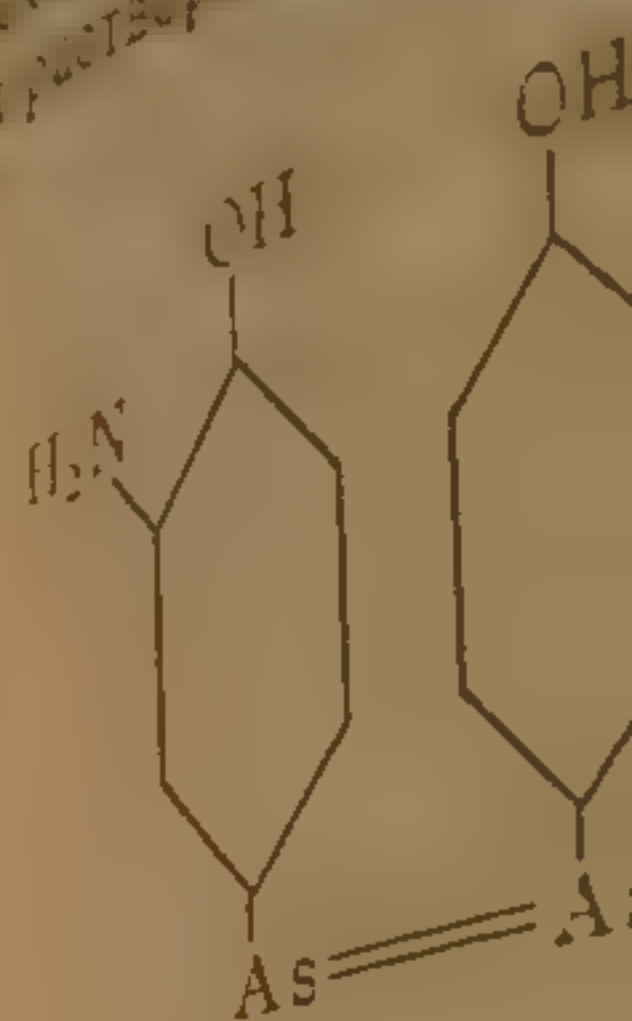
Для получения указанных препаратов заготовленный сульфат сальварсана снова переводят в основание.

Для этого в аппарате готовят раствор соды и в токе углекислоты добавляют сульфат сальварсана.

Выпавшее основание отфильтровывают в токе углекислоты и отмывают дистиллированной водой от сульфата натрия.

Отмытое основание размешивают в дистиллированной воде (при подаче в аппарат углекислоты) и к полученной однородной суспензии при нагревании до 30° прибавляют соответственно либо формалин с бисульфитом, либо перекристаллизованный ронгалит.

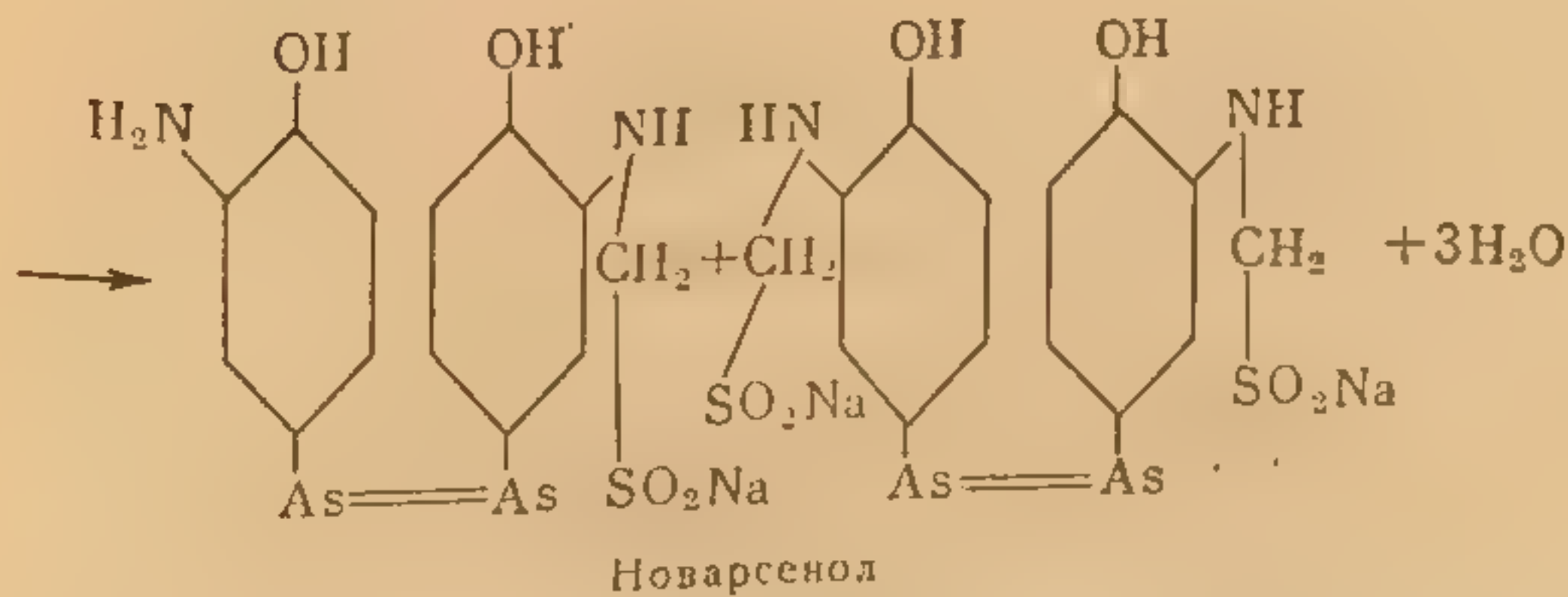
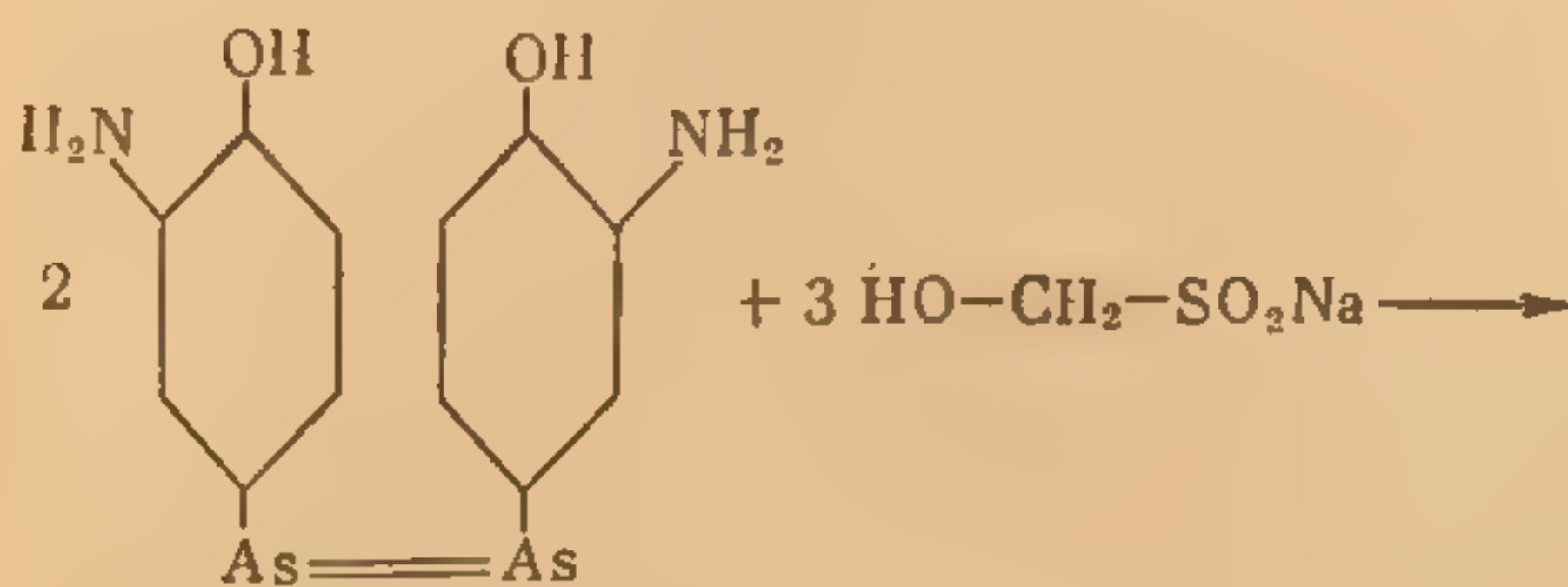
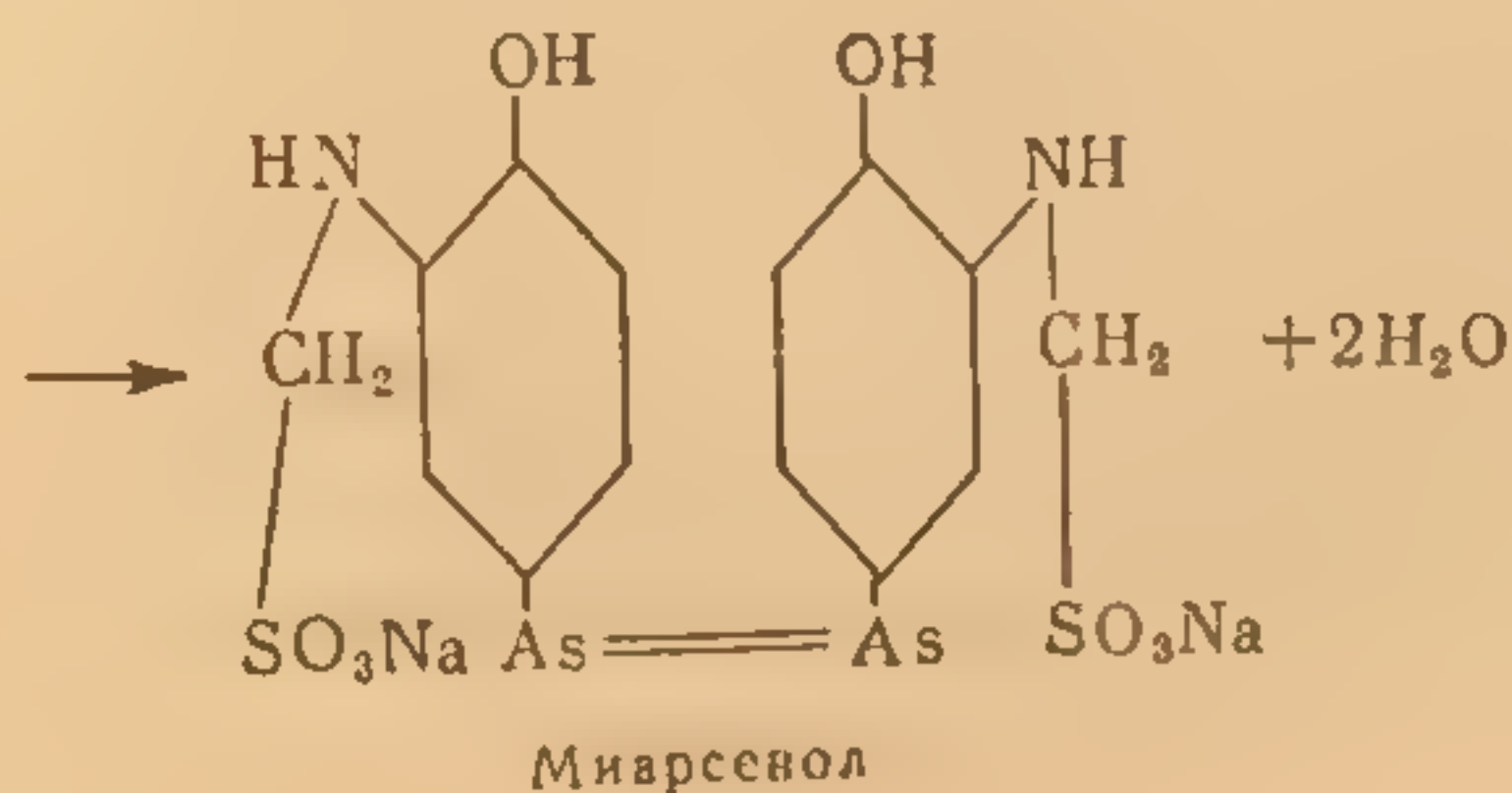
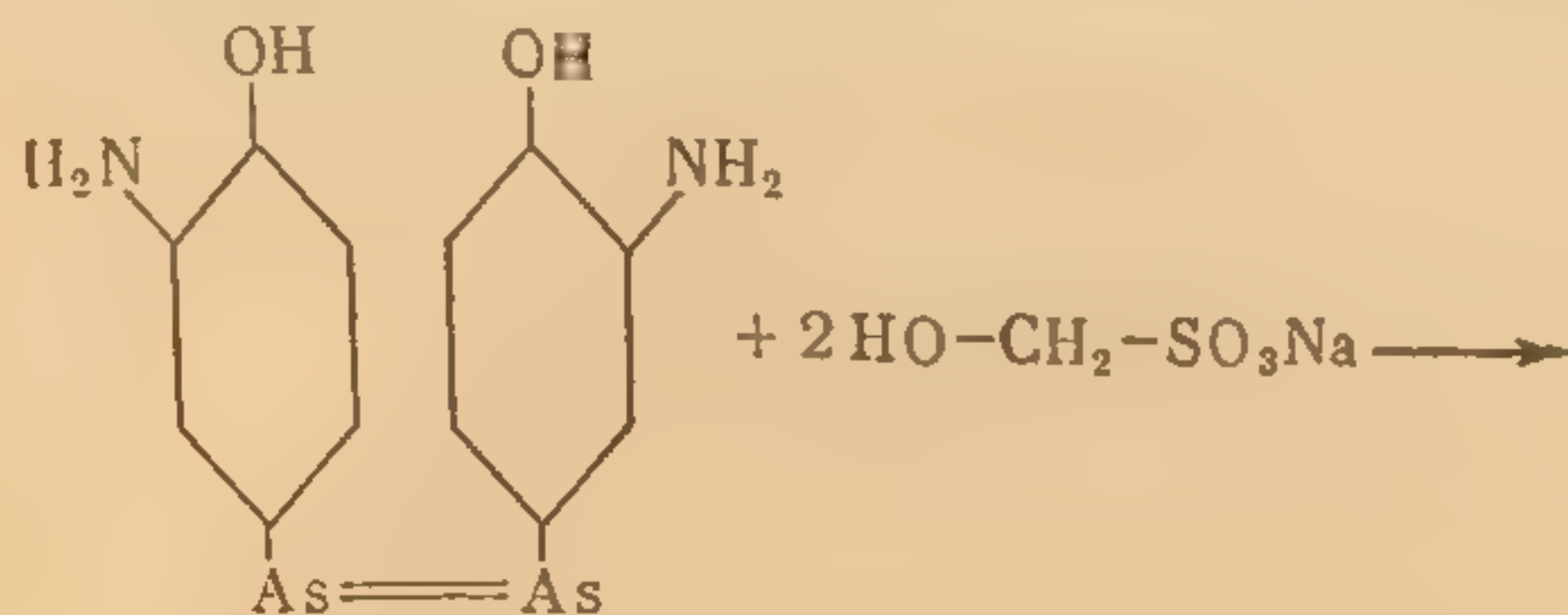
Полученный раствор фенолята сальварсана на нутч-филтре через слой активированного угля:



Полученный раствор фенолята сальварсана на нутч-филтре через слой активированного угля:



Происходит реакция ацилирования («копуляция»), в результате чего суспензия растворяется и получается прозрачный раствор:



Полученный раствор фильтруют в токе углекислоты, разбавляют дистиллированной водой до требуемого удельного веса и в токе углекислоты сливают в залитый в осадитель спирт с такой скоростью, чтобы не происходило комкования.



Затем осажденной массе дают отстояться, водно-спиртовой маточник удаляют сифоном, а оставшийся осадок промывают спиртом и отсасывают на нутч-фильтре в токе углекислоты, промывают сначала спиртом, затем эфиром и сушат в вакуум-сушилке в течение нескольких дней, постепенно повышая температуру до 60—65°.

Сухой продукт ссыпают в большие ампулы (последние запаивают после эвакуации воздуха) и хранят в них до окончания проверочных испытаний.

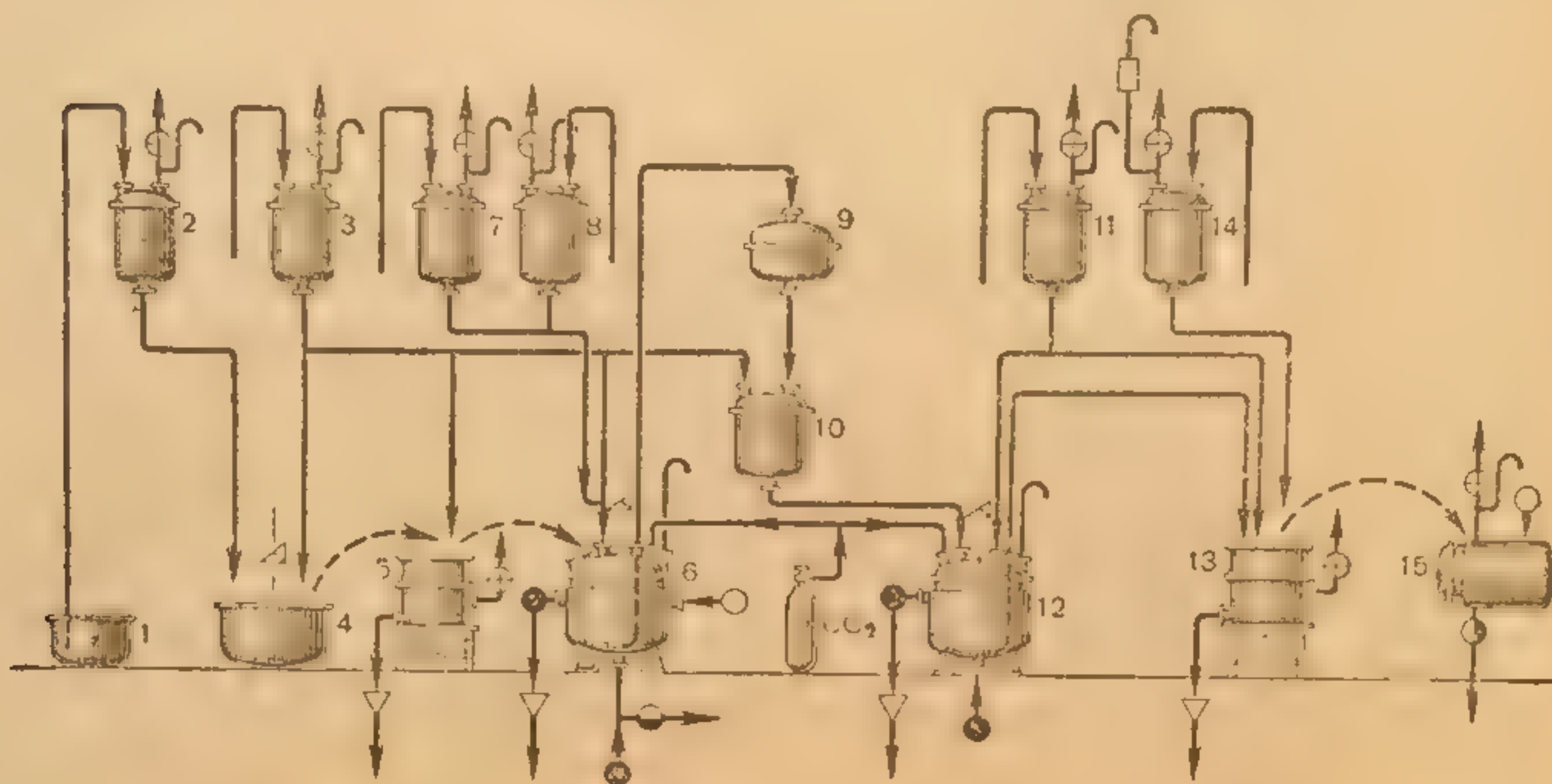


Рис. 88. Схема производства миарсенола.

1—бачок для растворения соды; 2—мерник для раствора соды; 3—мерник для дистиллированной воды; 4—котелок для получения основания сальварсана; 5—нутч-фильтр; 6—аппарат для ацилирования («копуляции»); 7—мерник для формалина; 8—мерник для бисульфита; 9—друк-фильтр; 10—сборник раствора; 11—мерник для спирта; 12—осадитель; 13—нутч-фильтр; 14—мерник для эфира; 15—вакуум-сушилка.

Новарсенол предварительно устанавливают на требуемое содержание мышьяка (19—20%) смешением с сахаром, перекристаллизованным из воды и осажденным спиртом.

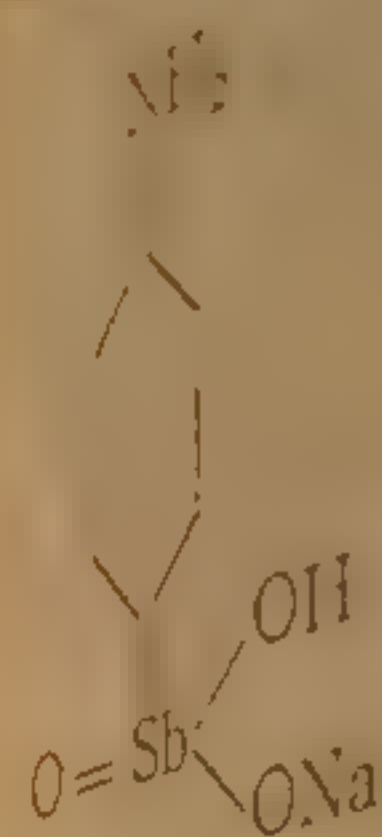
Каждую серию препаратов выпускают с завода лишь после получения удовлетворительных результатов аналитического, биологического (на животных) и клинического испытаний.

§ 10. Производные сурьмы. Огромный успех мышьяксодержащих лекарственных препаратов при лечении заболеваний, вызываемых животными микроорганизмами, естественно, привлек внимание к аналогам мышьяка, т. е. сурьме и висмуту.

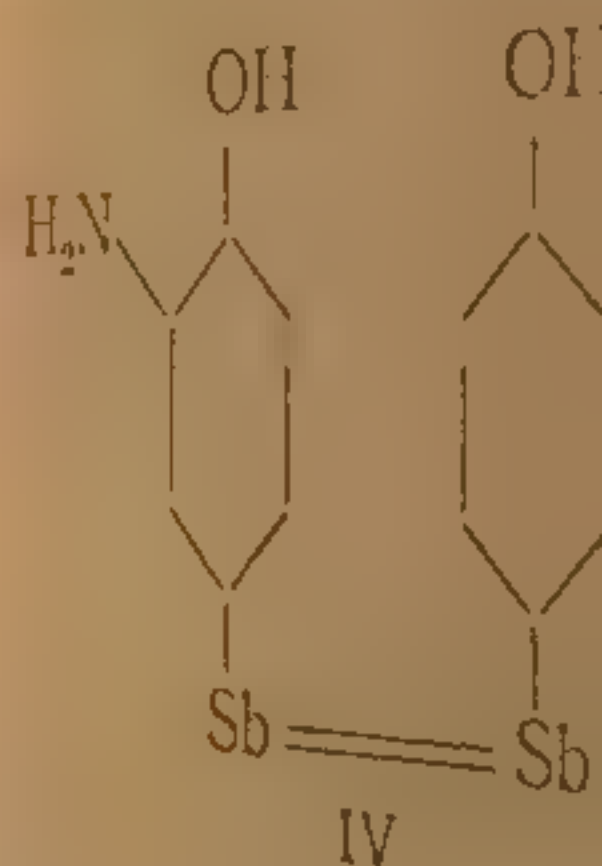
Сурьма, подобно мышьяку, использовалась в качестве лечебного и косметического средства уже в глубокой древности. Ее органические соединения жирного ряда до сих пор применяются в качестве рвотного, а также в ветеринарии как слабительное.

Из ароматических соединений сурьмы были синтезированы следующие препараты, аналогичные соответствующим мышьяковым препаратам.

1. Производные пентавалентной сурьмы: антимолилатоксил, или стибамин (I), оказавшийся весьма токсичным, стибациетин (II), применявшийся



2. Производные трехвалентной сурьмы: 3,3'-диамино-4,4'-дигидрокси-5,5'-дисульфид сурьмы (V), 3,3'-дихлор-4,4'-дигидрокси-5,5'-дисульфид сурьмы (VI), 3,3'-дихлор-4,4'-дигидрокси-5,5'-дисульфид сурьмы (VII).



Все эти сурьмянистые препараты обладают эффектом, чем соответствующим мышьяку, но интереснее, вошедших в состав препаратов.

Это объясняется, по мнению исследователей, повышенными металлургическими свойствами.

§ 11. Производные висмута.

В виде основной азотной кислоты.

Всего в этой группе висмутных соединений 149 соединений.

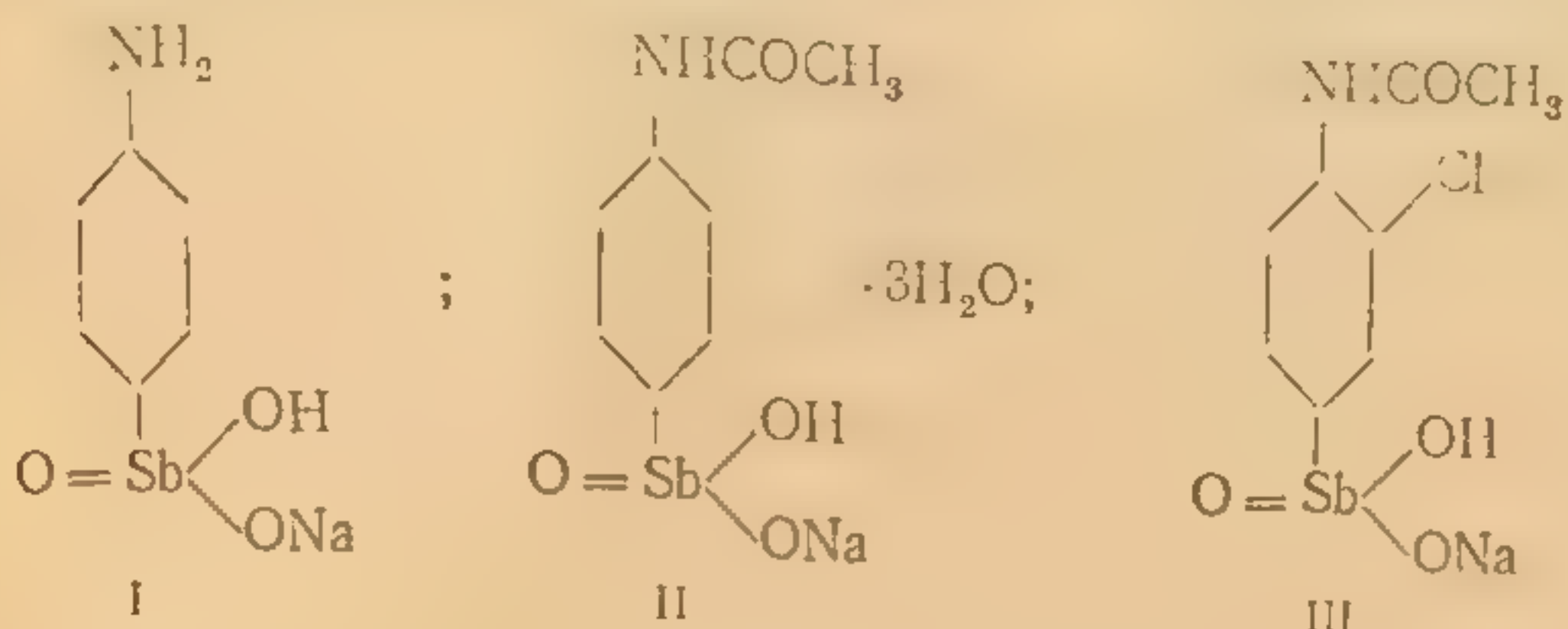
Лечебное свойство висмута покрывать живые ткани и воздействия внешнего света.

На этом же свойстве висмута в качестве антисептического и язв.

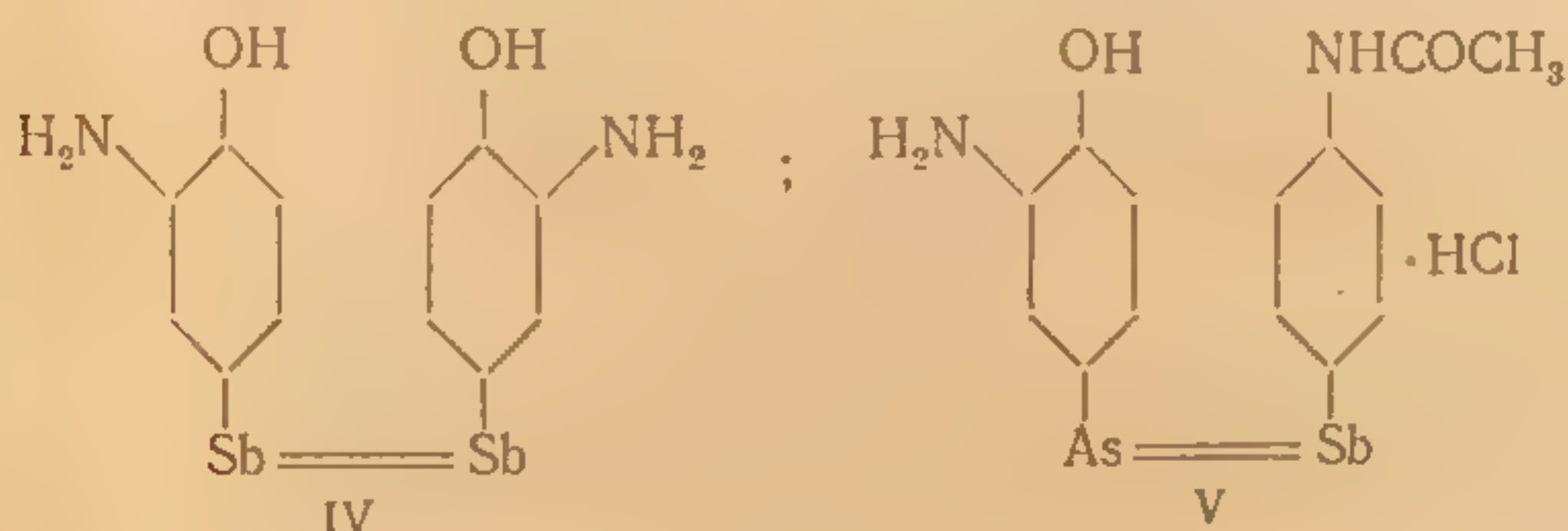
К этой группе висмутных соединений (I) дерматол (II), ксеро (III), 149 соединений.



против трипанозом, и стибозан, или сурьмин (III), назначавшийся при со-  
ной и других тропических болезнях.



2. Производные трехвалентной сурьмы, аналоги сальварсановых пре-  
паратов: 3,3'-диамино 4,4'-диоксистибиобензол (IV), действующий зна-  
чительно слабее сальварсана, и 3-амино-4-оксиарсено-4'-ацетаминостибио-  
бензолхлоргидрат (V), эффективный против трипанозом.



Все эти сурьмянистые соединения проявили значительно меньший лечеб-  
ный эффект, чем соответствующие мышьяковые препараты, и среди них  
интересных, вошедших в лечебную практику средств нет.

Это объясняется, повидимому, тем, что сурьма обладает более выражен-  
ными металлическими свойствами по сравнению с мышьяком.

§ 11. Производные висмута. Висмут также давно был введен в терапию  
в виде основной азотнокислой соли—нитрат висмута основной

$\text{NO} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{Bi}-\text{NO}_3 \end{array} \text{NO} \cdot (\text{ГФVIII, 83})$ , применяется при желудочно-кишечных  
заболеваниях.

Лечебное свойство препарата основано на способности гидрата окиси  
висмута покрывать животные ткани слоем, предохраняющим от раздраже-  
ния и воздействия внешней среды.

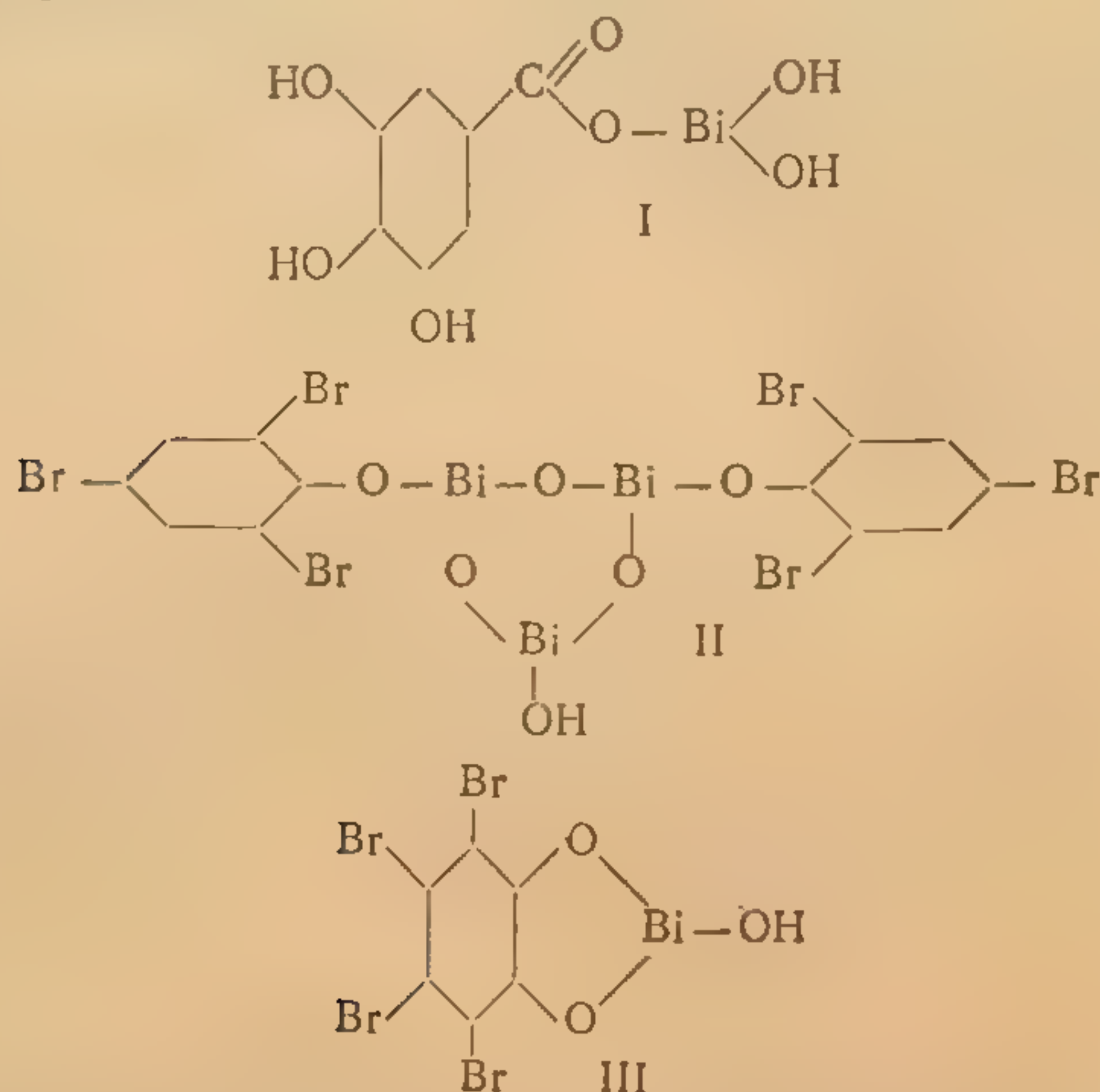
На этом же свойстве основано применение висмутовых препаратов  
в качестве антисептических порошков и мазей для покрытия наружных ран  
и язв.

К этой группе висмутовых препаратов относятся следующие.

Дерматол (I)—основная висмутовая соль галловой кислоты  
(ГФVIII, 149), ксероформ (II)—основная висмутовая соль трибром-



фенола (ГФVIII, 723), новиформ (III)—основная висмутовая соль тетрабромпирокатехина:



Эти препараты представляют собой желтые порошки, по виду напоминающие иодоформ, но не обладающие антисептическими свойствами последнего, и предохраняющие рану от заражения лишь за счет механического покрытия ее.

Висмутовые препараты сальварсанового типа:



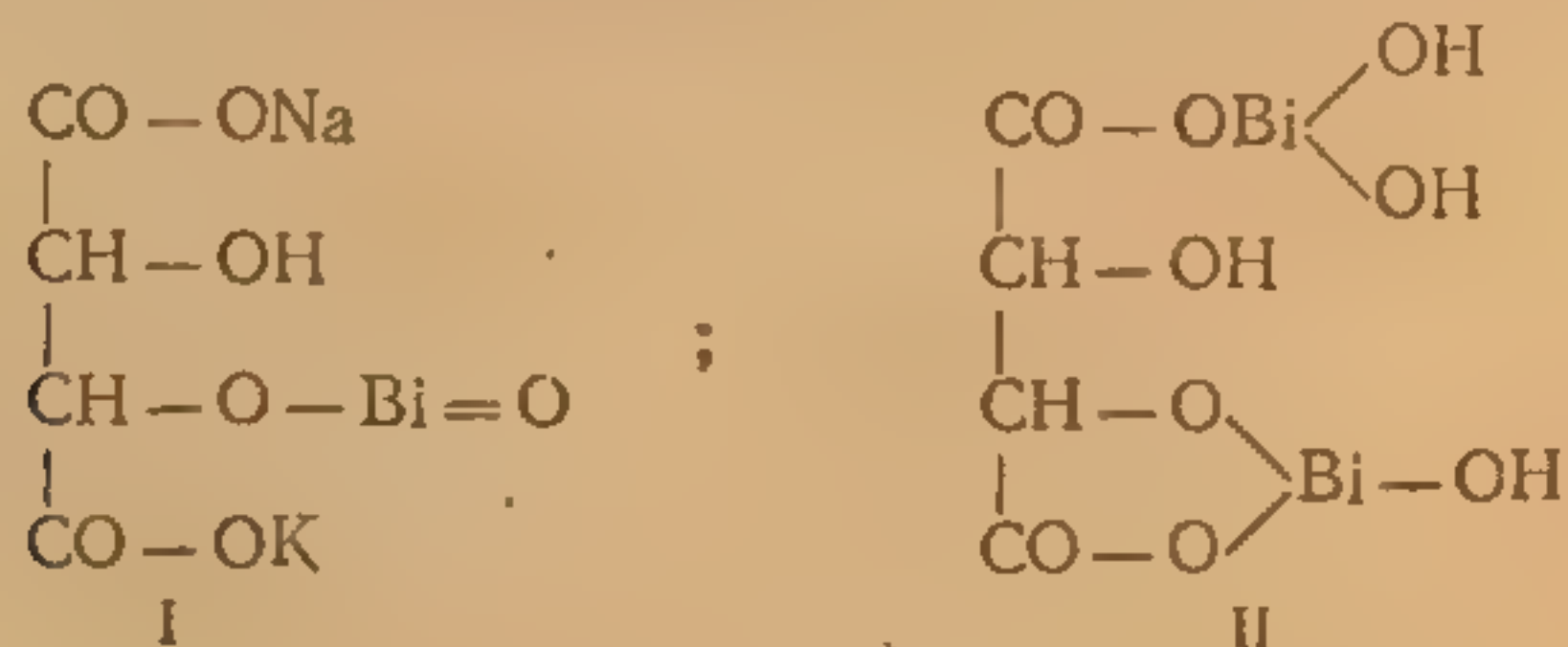
в виду малой стабильности применения не получили.

Наоборот, висмутовые соединения жирного ряда оказывают положительный эффект при лечении сифилиса.

К этим препаратам относятся следующие.

Т р е п о л (I)—двойная виннокислая соль натрия и калия в комбинации с эфирной висмутовой группой. Б и с м о в е р о л (II)—основная висмутовая соль моновисмутвинной кислоты.

Оба эти препарата применяются в виде масляной взвеси для инъекций.





Своеобразными висмутовыми препаратами являются: б и о х и н о л  $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HJ \cdot BiJ_3$ —двойное соединение иодгидрата хинина с иодистым висмутом, содержит 20% висмута, применяется в виде взвеси в персиковом масле (ГФVIII, 82); б и с м а р с е н—комплексное соединение виннокислого висмута с миарсенолом. Это растворимый в воде коричневатожелтый порошок, содержащий 13% мышьяка и 24% висмута.

Противомикробное действие висмутовых препаратов зависит, повидимому, от образования в тканях ничтожных количеств висмута, действующих каталитически в коллоидном состоянии.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Каково общее лечебное значение соединений мышьяка, сурьмы и висмута.
2. Каковы общие свойства неорганических и жирных органических соединений мышьяка.
3. Каковы свойства ароматических соединений пятивалентного мышьяка.
4. Каковы схемы синтеза арсаниловой кислоты.
5. Какова схема синтеза нитрооксифениларсоновой кислоты.
6. Какова схема синтеза осарсола.
7. Опишите производство атоксила.
8. Опишите производство нитрооксифениларсоновой кислоты.
9. Опишите производство осарсола.
10. Каковы свойства ароматических соединений трехвалентного мышьяка.
11. Какова схема производства соварсена.
12. Каковы важнейшие представители ароматических двухъядерных соединений трехвалентного мышьяка и каково их строение.
13. Каков химизм получения формальдегидбисульфита натрия и ацилирования им.
14. Что такое ронгалит, каков химизм его получения и ацилирования им.
15. Опишите производство сульфата сальварсана.
16. Опишите производство миарсенола и новарсенола.
17. Какие ароматические соединения образует пятивалентная сурьма.
18. Какие соединения трехвалентной сурьмы аналогичны сальварсановым препаратам.
19. Какие препараты висмута применяются в качестве общих антисептиков и в качестве дополнителей к сальварсановым препаратам.



## ГЛАВА XI

### ГОРМОНЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

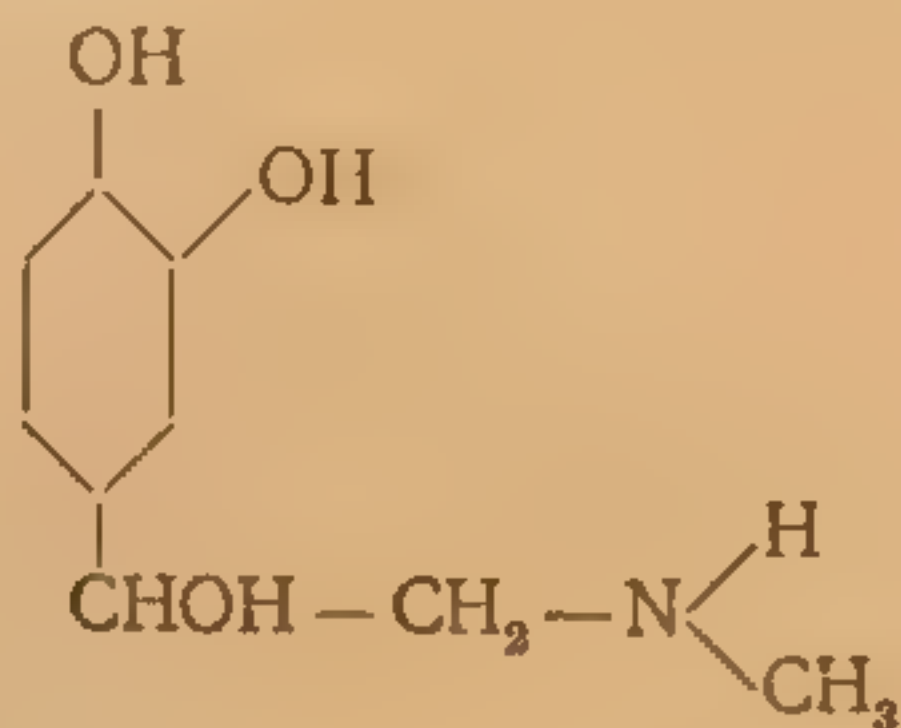
§ 1. Гормоны и их значение. Гормонами называется особая группа веществ, вырабатываемых организмом и обладающих свойством в весьма малых количествах вызывать в нем те или иные жизненно важные физиологические явления.

Гормоны вырабатываются специализированными железами внутренней секреции, работа которых регулируется центральной нервной системой, и разносятся кровяным током по всему телу, оказывая действие на отдельные органы.

Гормоны, являясь сильнодействующими веществами, образуются в организме в минимальных количествах и затем быстро разрушаются.

Химическое строение отдельных гормонов иногда очень просто, иногда очень сложно, некоторых еще и не изучено. Но независимо от этого они классифицируются по двум признакам—месту происхождения и физиологическому действию.

Так, например, адреналин



гормон, вырабатываемый надпочечниками, выпускается ими в кровь, когда требуется особенно усиленная работа организма. При этом он всюду вызывает разнообразные перемены, служащие этой цели: в крови появляется сахар (в качестве дополнительного запаса энергии), сердце начинает биться быстрее и сильнее, кровяное давление повышается, потребление крови несущественными органами уменьшается, зрачок расширяется. По возвращении организма к нормальным условиям выработка адреналина прекращается и он быстро исчезает из крови.

Другим примером является гормон невыясненного еще белкового строения—инсулин, вырабатываемый панкреатической железой и регулирующий содержание сахара в крови. Выработка инсулина у нормального человека равна 8 мг в сутки.



Искусственное увеличение этого количества уже вызывает судорожные явления, а введение 20 мг—смерть. Снижение же нормального количества инсулина влечет появление сахара в крови—болезнь, известную под названием диабета. В этом случае восстановление нормального состояния достигается введением недостающего количества гормона.

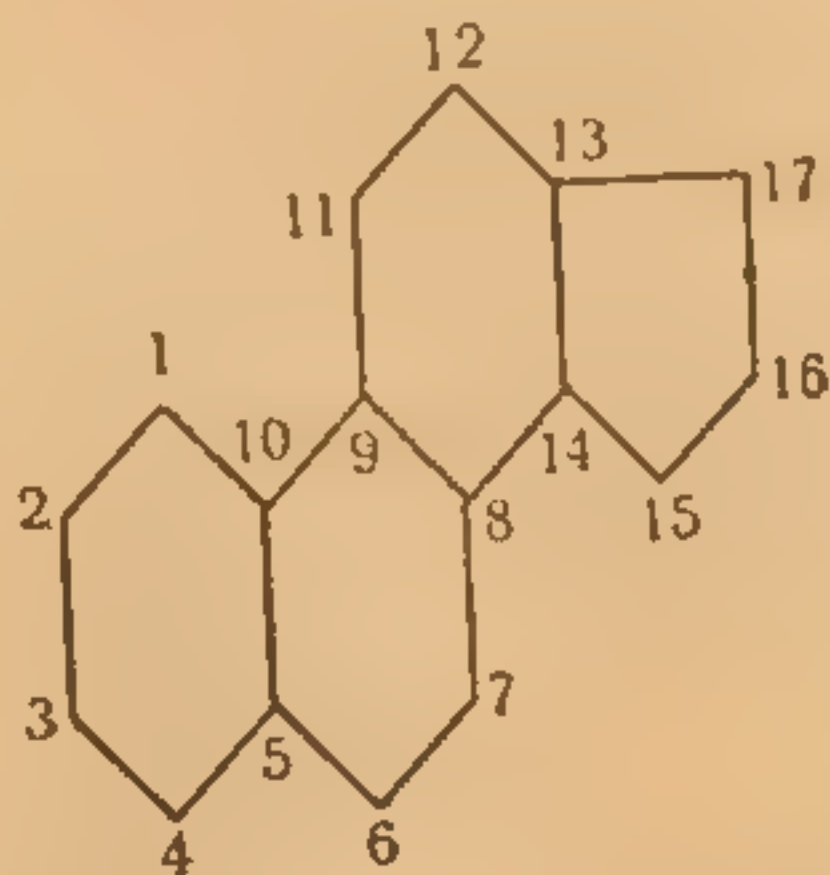
Первоначально гормоны получали из желез внутренней секреции и других органов и тканей животных в более или менее очищенном и концентрированном виде.

Однако такое производство эндокринных препаратов (т. е. получаемых из органов внутренней секреции) малопродуктивно и неэкономично вследствие их малого содержания в сырье и малой стабильности. Кроме того, эндокринные препараты имеют крупные недостатки: их трудно стандартизовать, в них имеется много примесей, содержание же гормонов невелико.

В этом отношении исключительно важен синтез гормонов или аналогичных по их действию препаратов.

Помимо улучшения качественных показателей гормональных лекарственных средств, замена эндокринных препаратов индивидуальными синтетическими веществами имеет громадное значение ввиду их большей доступности.

**§ 2. Стероидные гормоны и их применение.** Особое положение среди гормонов занимает группа стероидных гормонов, в основе строения которых лежит четырехъядерная система циклопентангидрофенантрена, довольно часто встречающаяся в ряде природных веществ как животного, так и растительного происхождения (см. Возбуждающие средства, § 6—сердечные гликозиды):



К этой группе принадлежат половые мужские и женские гормоны и гормоны коры надпочечников.

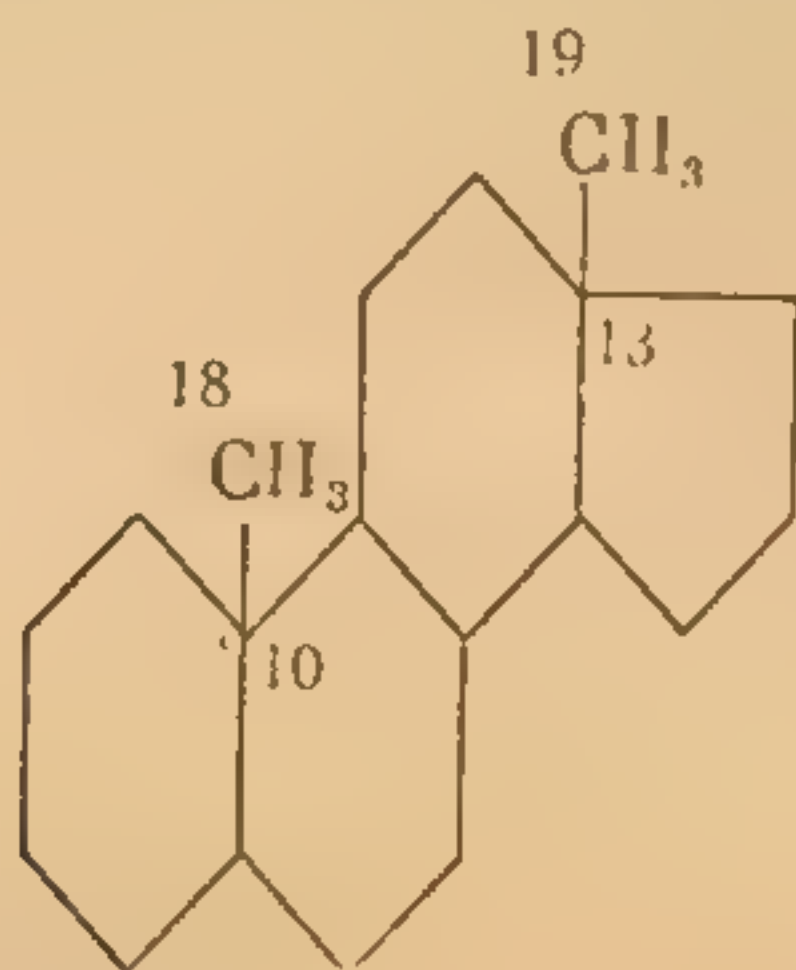
Несмотря на то, что эти соединения исключительно сложного строения, в результате интенсивной исследовательской работы в этой области (В. И. Максимов с сотрудниками), в короткое время возникла новая отрасль советской химико-фармацевтической промышленности—производство синтетических гормонов стероидного ряда.

Нарушение нормального содержания этих гормонов в крови ведет к тяжелым последствиям. Кроме того, они применяются при некоторых заболеваниях, например, при отдельных формах рака.

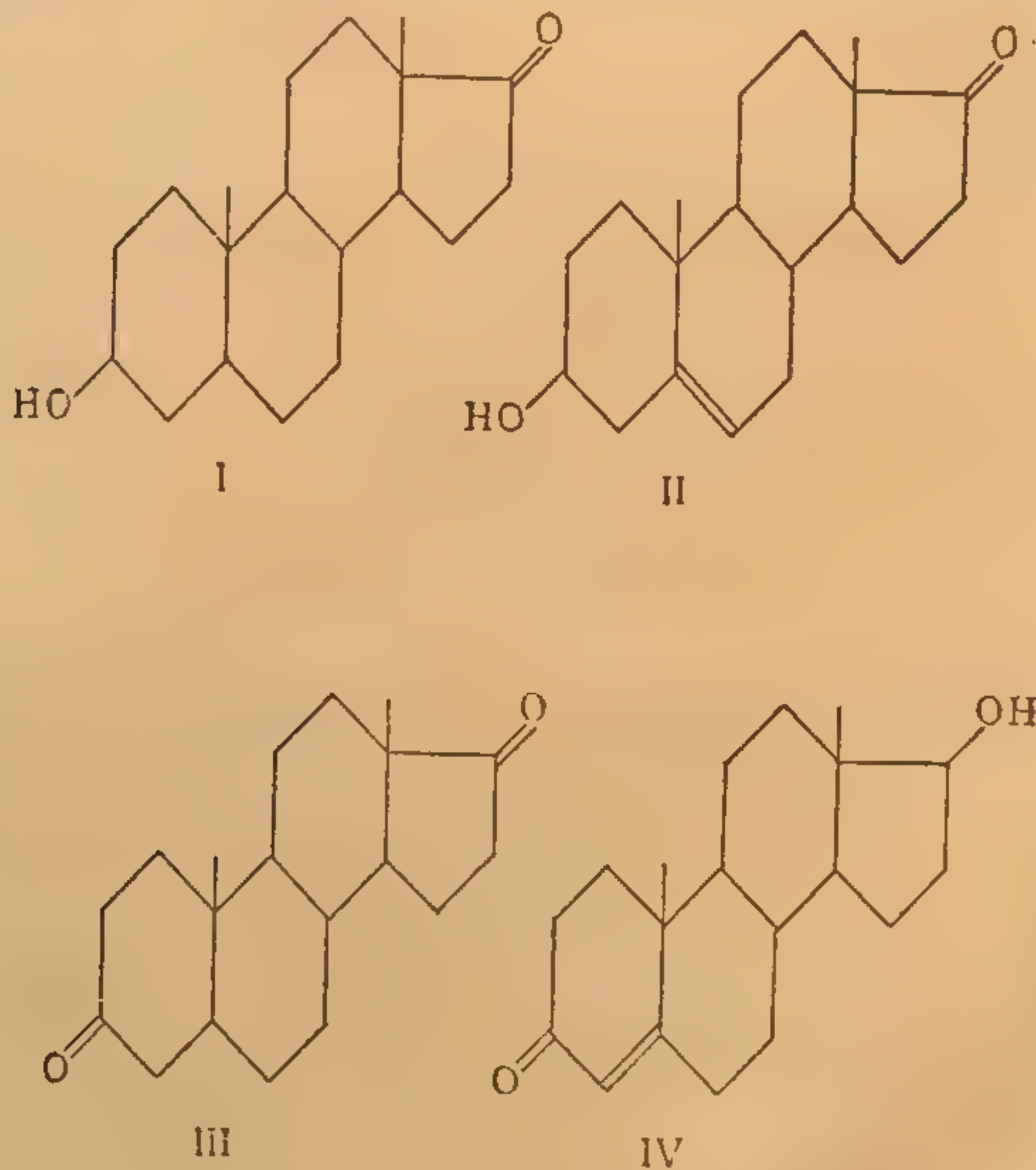
Применение этих гормонов не ограничивается только лечебной ролью, но может иметь и крупное народнохозяйственное значение, например, для стимулирования продуктивности скота, увеличения удоя молока и т. п.



§ 3. Мужские половые гормоны. Мужские половые гормоны в химическом отношении являются производными углеводорода андростана:



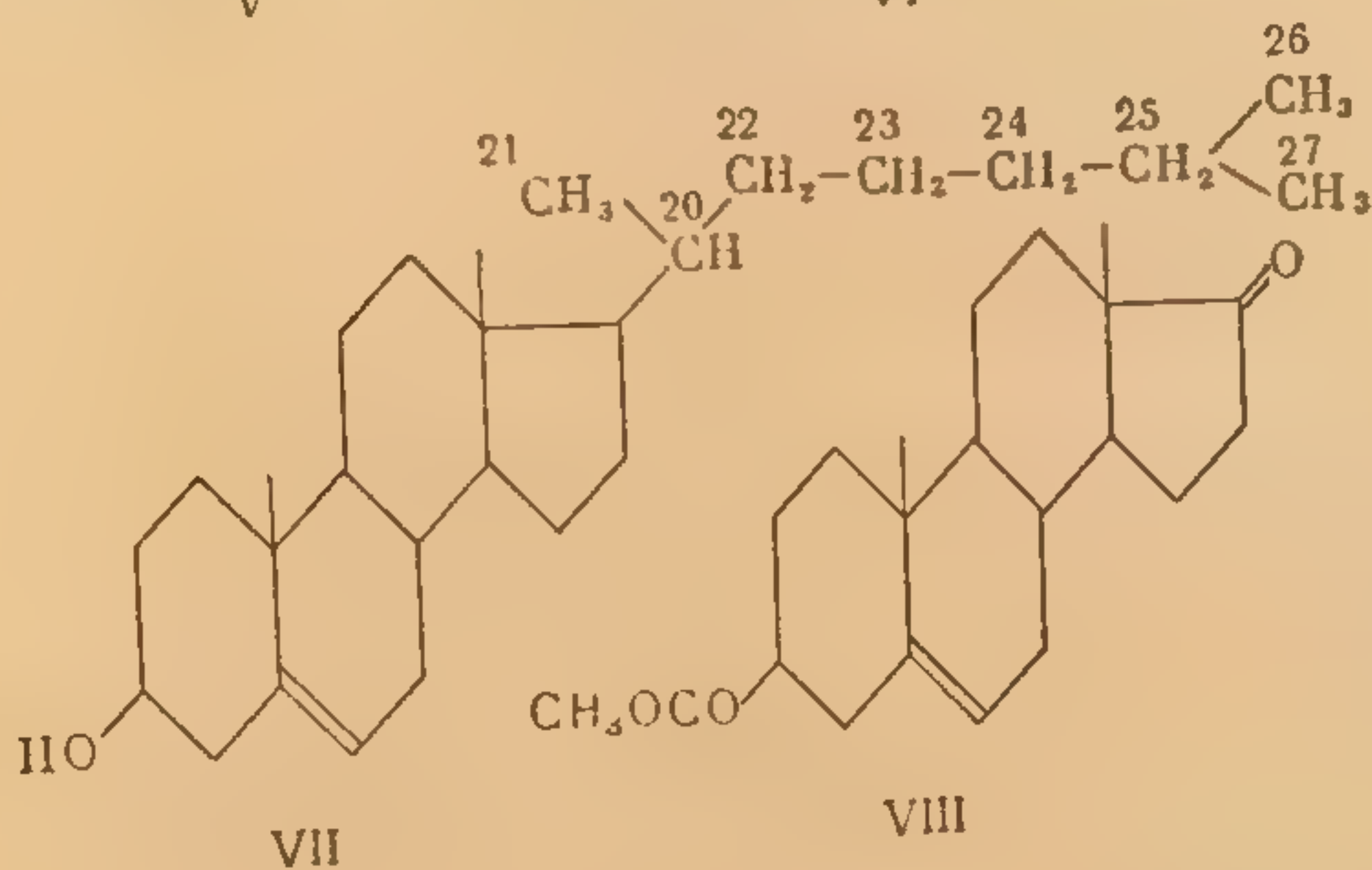
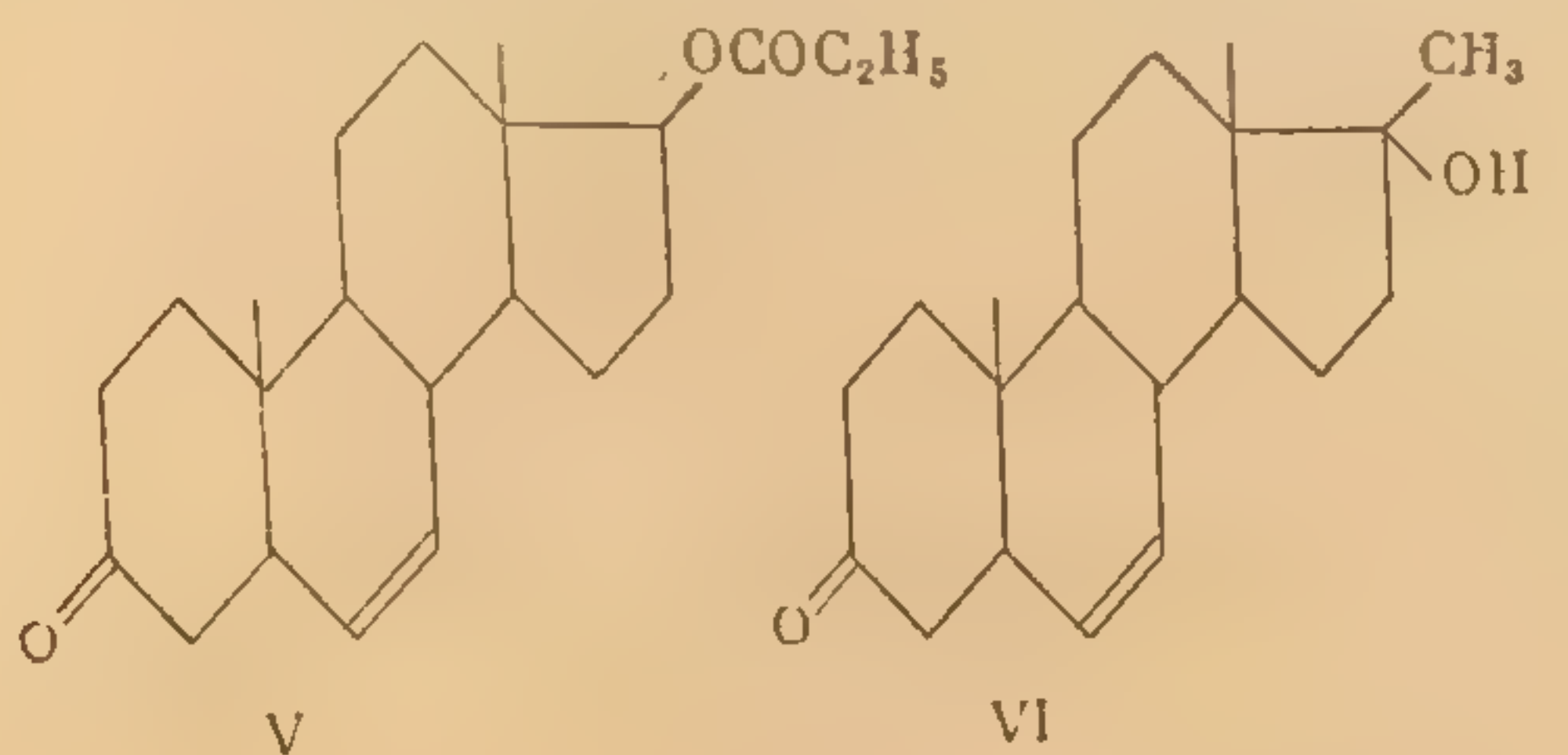
Исследования показали, что физиологическими свойствами мужского полового гормона, т. е. способностью влиять на развитие полового аппарата и вторичных половых признаков мужского организма, обладают четыре природных соединения, выделенные из организма самцов и объединенные в группу андрогенных гормонов: андростерон (I), дегидроандростерон (II), андростадион (III) и тестостерон (IV):



Для их синте  
веществ стероидн  
выделяемого из с  
Однако и так  
В результате  
рования, окисле  
к общему для ря  
ро андрост  
Опять же  
дегидроандростер  
плат.  
Синтетическ  
рушается при пр  
сто тестостерон  
§ 4. Женск  
ции женского



Наиболее важным андрогенным гормоном является тестостерон, который вместе со своими аналогами тестостеронпропионатом (V) и метилтестостероном (VI), получается синтетическим путем:



Для их синтеза исходят из природных животных или растительных веществ стероидной структуры, например, из холестерина (VII), выделяемого из спинного мозга крупного рогатого скота.

Однако и такой полусинтез чрезвычайно сложен и многостадиев. В результате ряда химических процессов (ацетилирования, бромирования, окисления, гидрирования и т. п.) от холестерина переходят к общему для ряда конечных веществ полупродукту—ацетату дегидроандростерона (VIII).

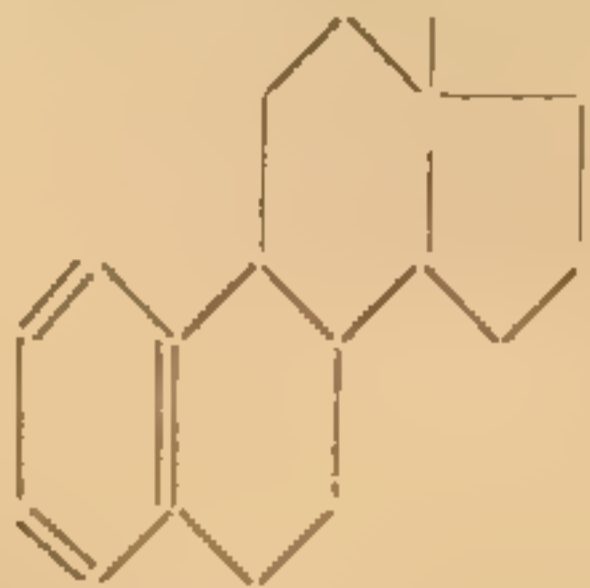
Опять же в результате ряда химических превращений из ацетата дегидроандростерона получают метилтестостерон и тестостеронпропионат.

Синтетический метилтестостерон отличается своей стойкостью и не разрушается при приеме внутрь. Поэтому он выпускается в виде таблеток вместо тестостерона для инъекций.

§ 4. Женские половые гормоны. Гормоны, регулирующие половые функции женского организма, принадлежат к двум группам веществ.

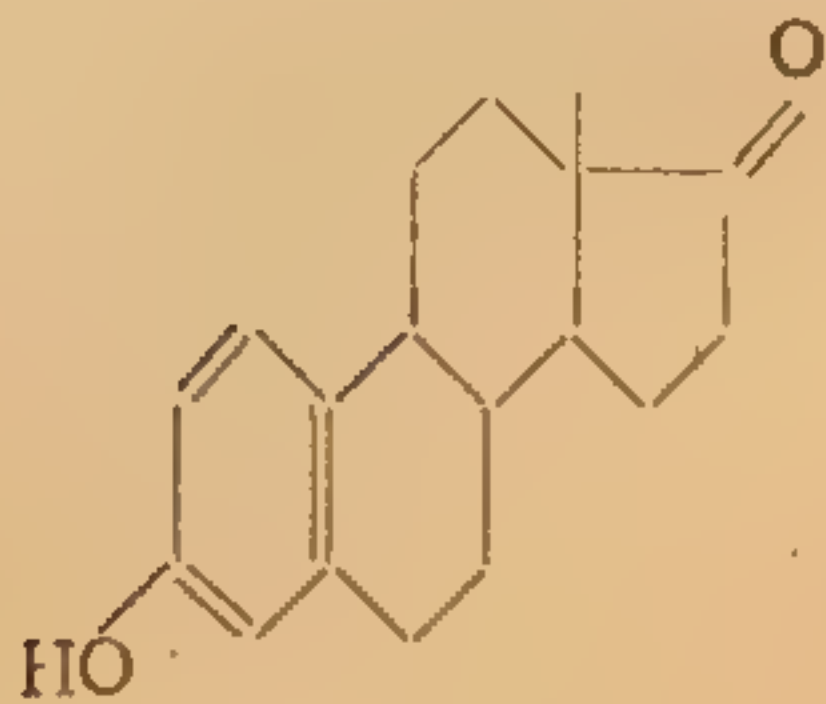


Одну группу составляют фолликулярные, или эстрогенные, гормоны, которые являются производными углеводорода эстрана:

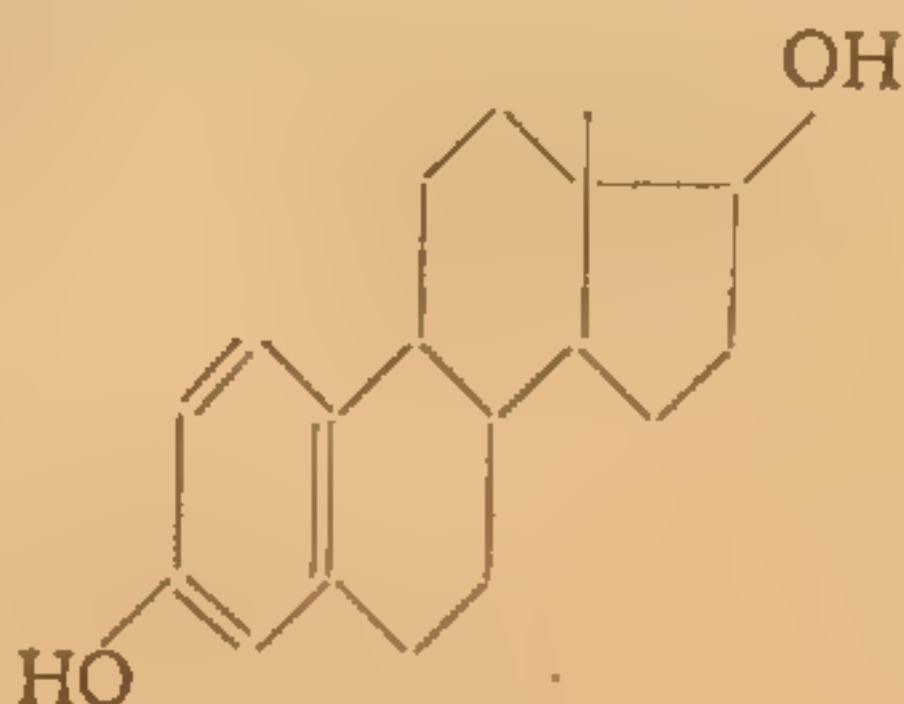


Этот углеводород отличается от андростана наличием полностью ароматизированного первого кольца и отсутствием вследствие этого угловой (ангулярной) метильной группы между первым и вторым кольцами.

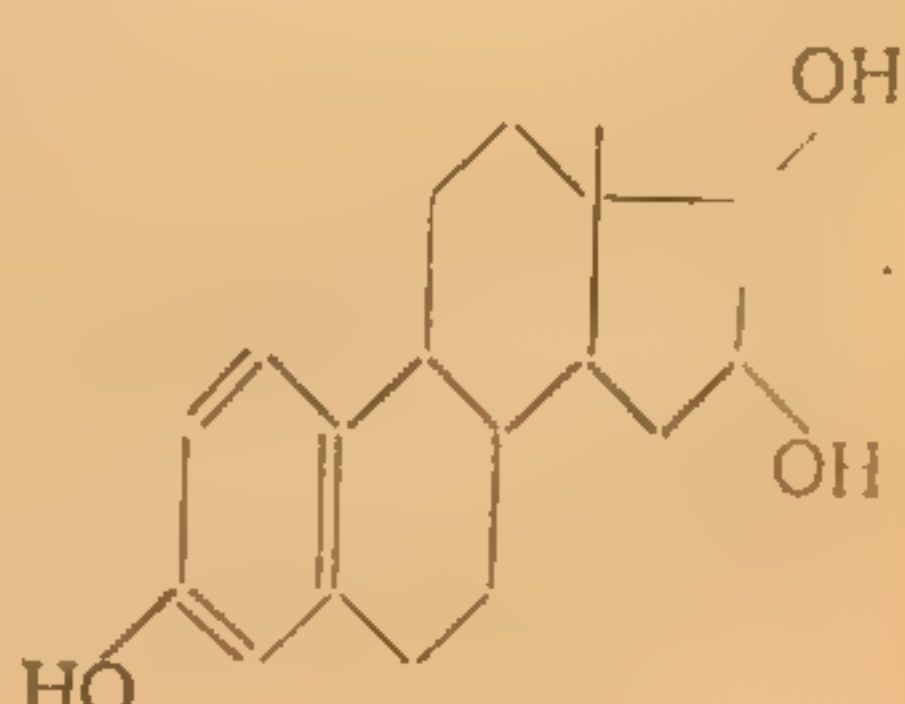
Природные гормоны этой группы: эстрон или фолликулин (IX), эстрадиол (X) и эстриол (XI):



IX



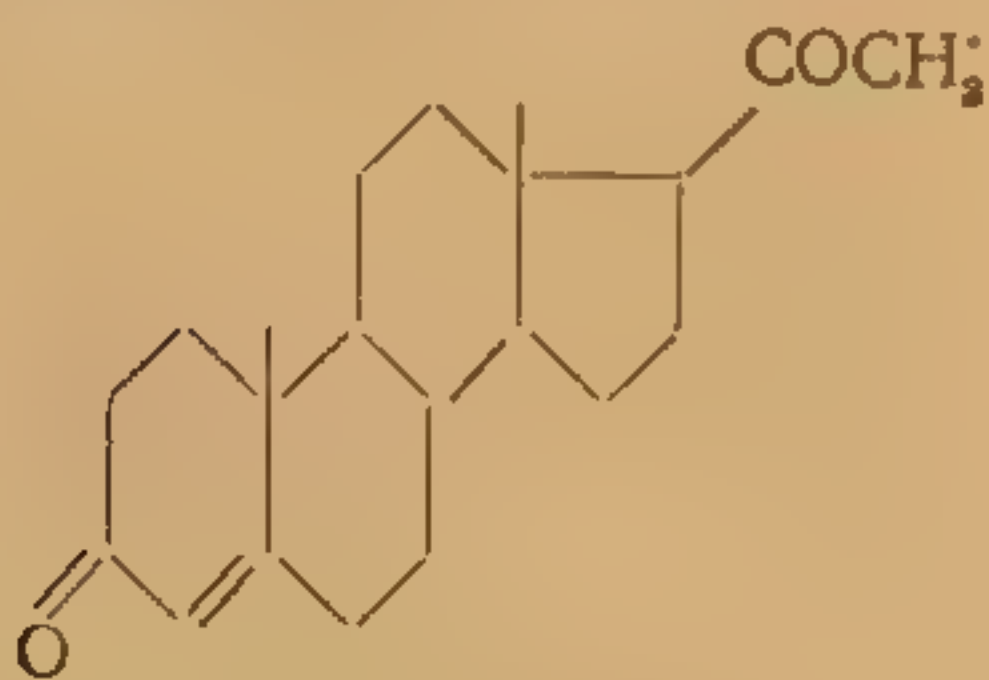
X



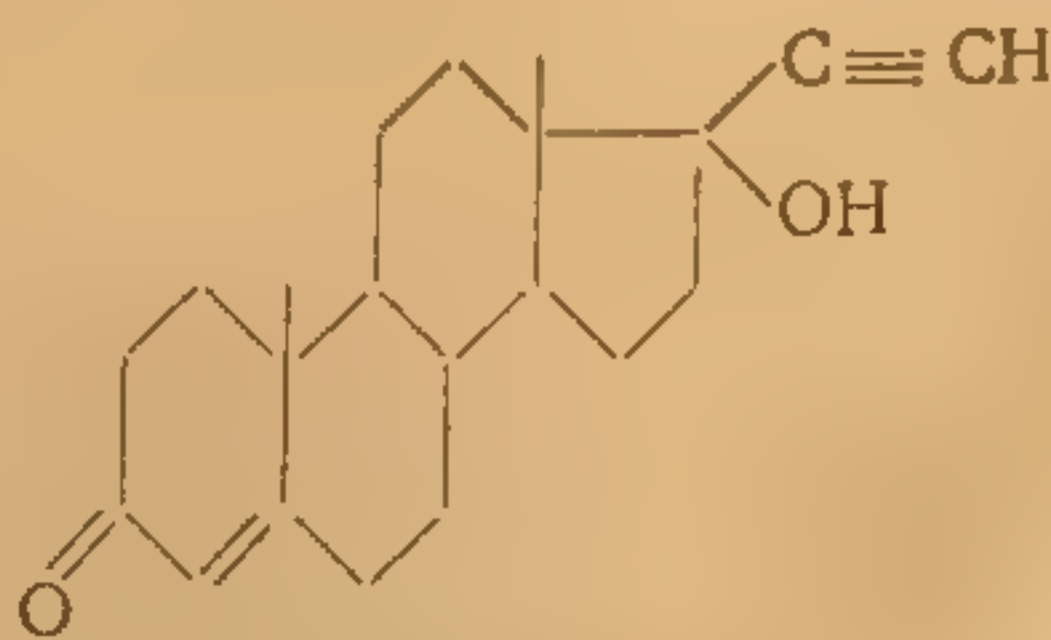
XI

Эти гормоны выделяются в виде природных продуктов из мочи беременных женщин, в больших количествах из мочи жеребых кобыл и особенно жеребцов; в течение года жеребец выделяет с мочой до 60 г эстрона. Эстрон образуется также и в растительном мире и выделен из сережек ивы и из семян кокосовой пальмы. Наибольшей активностью среди эстрогенных гормонов обладает эстрадиол, который был получен впервые восстановлением эстрона, раньше, чем был обнаружен в качестве природного продукта.

Эстрадиол производится полусинтезом из эстрона, который в отличие от других стероидных гормонов содержится в естественных продуктах в относительно больших количествах, а также из ацетата дегидроандростерона. Вторую группу женских половых гормонов представляет единственный гормон желтого тела—прогестерон строения (XII):



XII



XIII



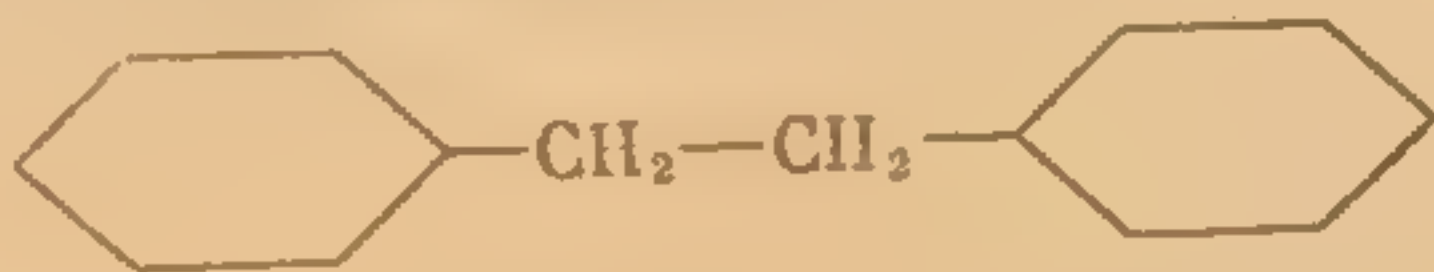
Прогестерон получается полусинтезом из ацетата дегидроандростерона. Ценным синтетическим заменителем прогестерона является ацетиленовое производное тестостерона—этинилтестостерон, или прегнин (XIII), который получается также из ацетата дегидроандростерона. При подкожном введении этинилтестостерон действует в три раза слабее прогестерона, но при приеме внутрь (per os) его требуется в 40 раз меньше, чем естественного гормона.

§ 5. Синтетические заменители эстрогенных гормонов. Синтез эстрогенных гормонов, даже из полупродуктов стероидного характера, в технологическом отношении весьма сложен.

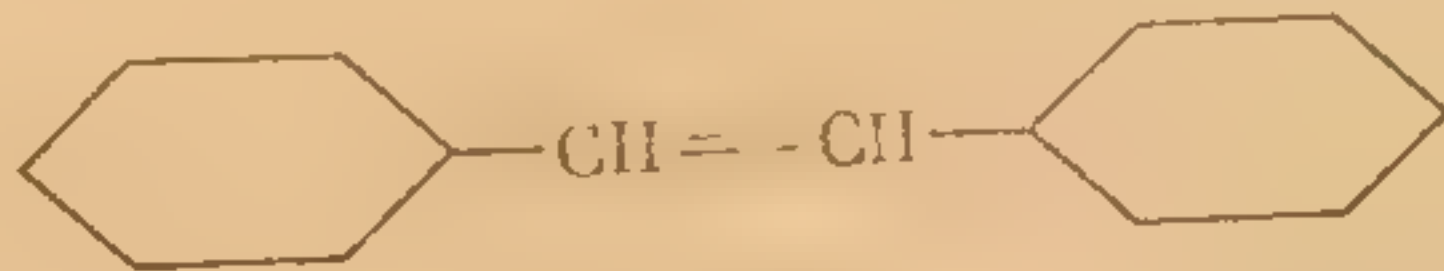
Поэтому большие работы были проведены по изысканию более простых аналогов, обладающих желаемым действием. Оказалось, что ряд соединений, принадлежащих к различным классам органических веществ, обладает эстрогенными свойствами. В настоящее время известно несколько сот эстрогенных соединений, не имеющих циклопентанофенантроновой структуры.

Среди этих препаратов выделяются как по относительной простоте строения, так и по силе эстрогенного действия производные:

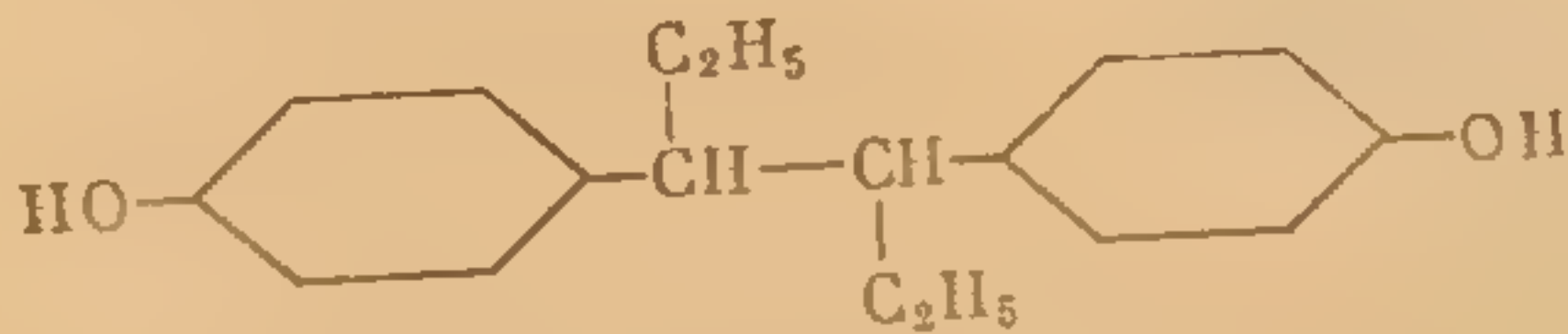
дибензила



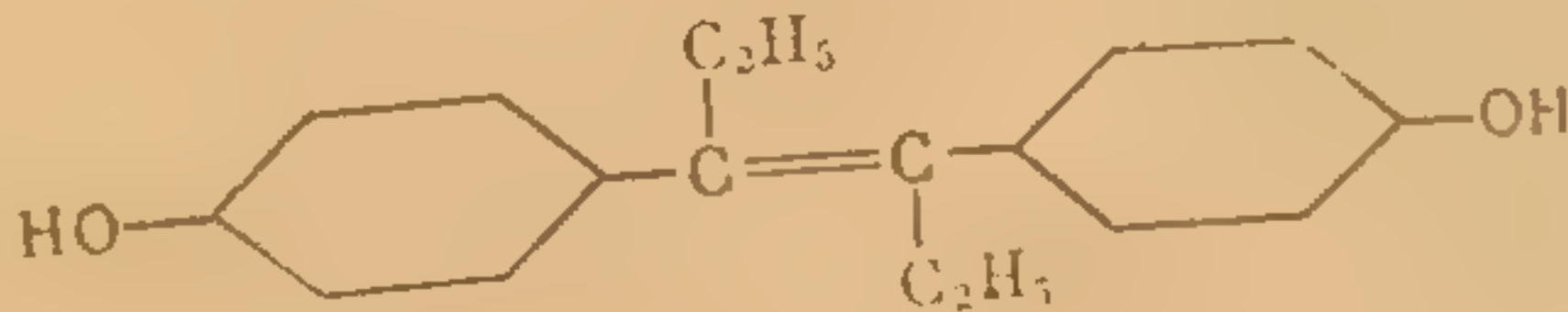
и стильбена,



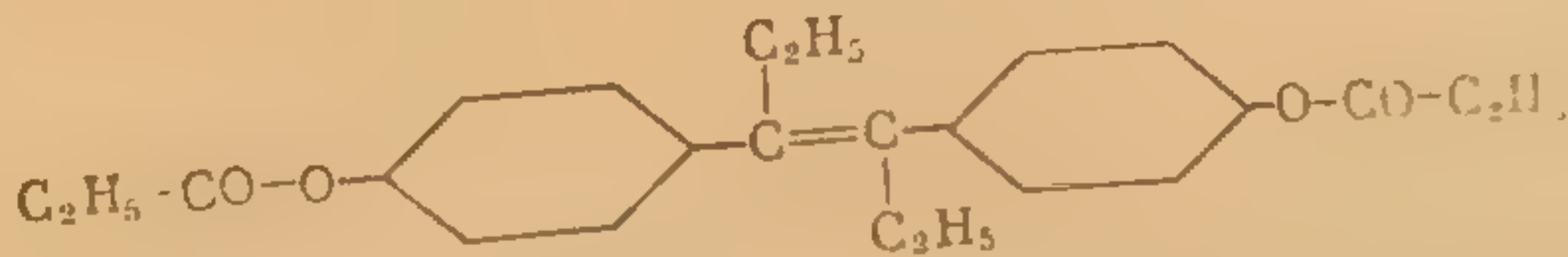
а именно  
гекса-  
эстрол,  
или син-  
эстрол,



диэтил-  
стильб-  
эстрол



и  
пропи-  
онат  
диэтил  
стильб-  
эстрола

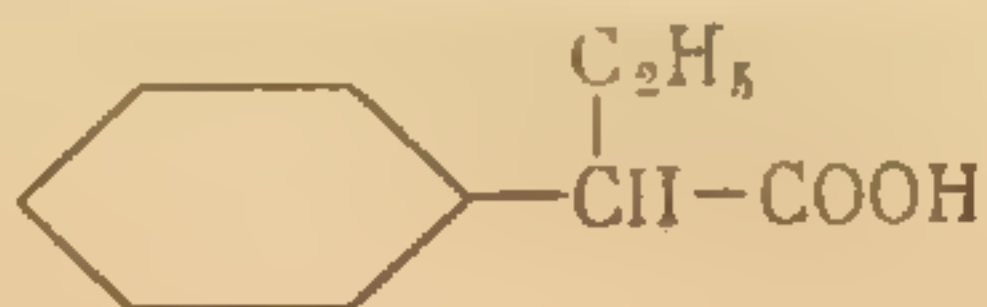


Для их синтеза исходят из веществ соответствующей структуры, напри-

мер, из анэтола, COc1ccc(C=C)cc1 содержащегося

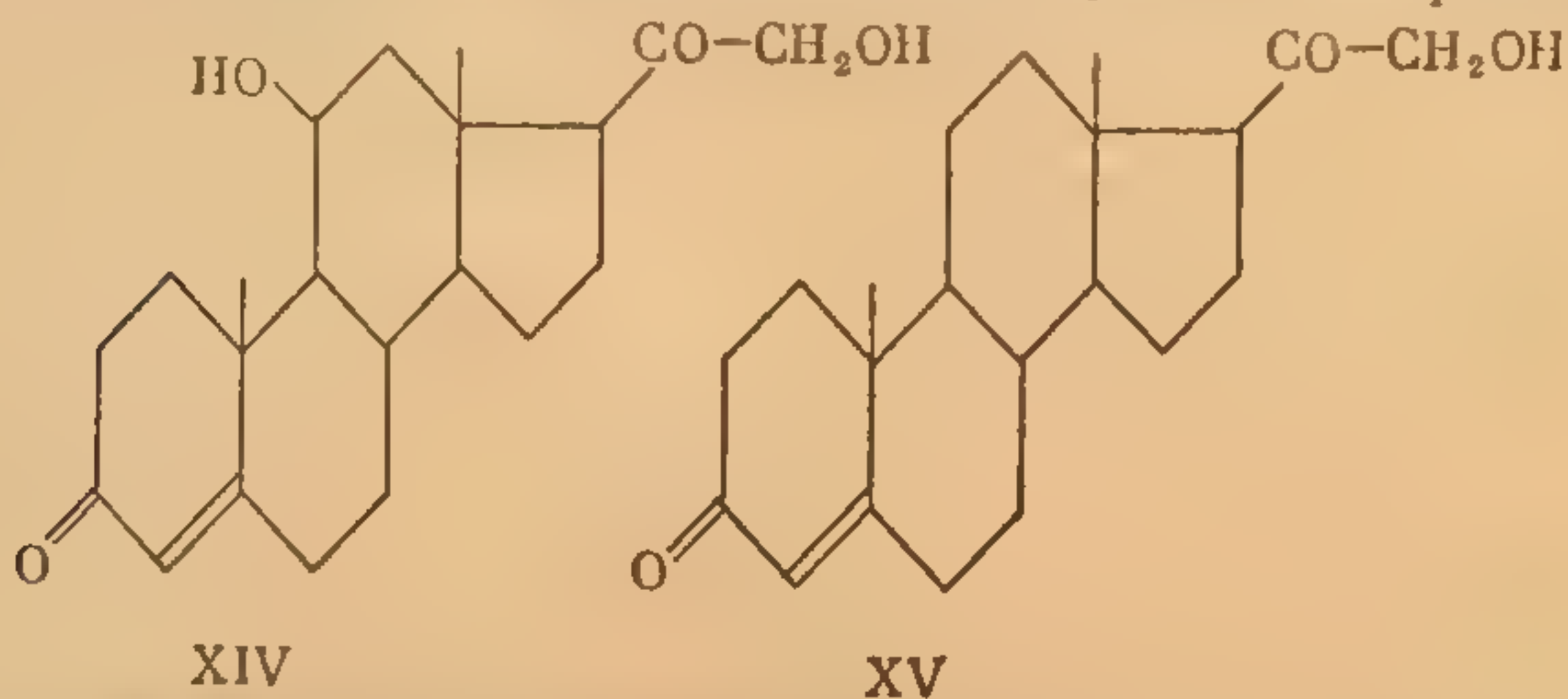


в анисовом масле, или из фенилмасляной кислоты:



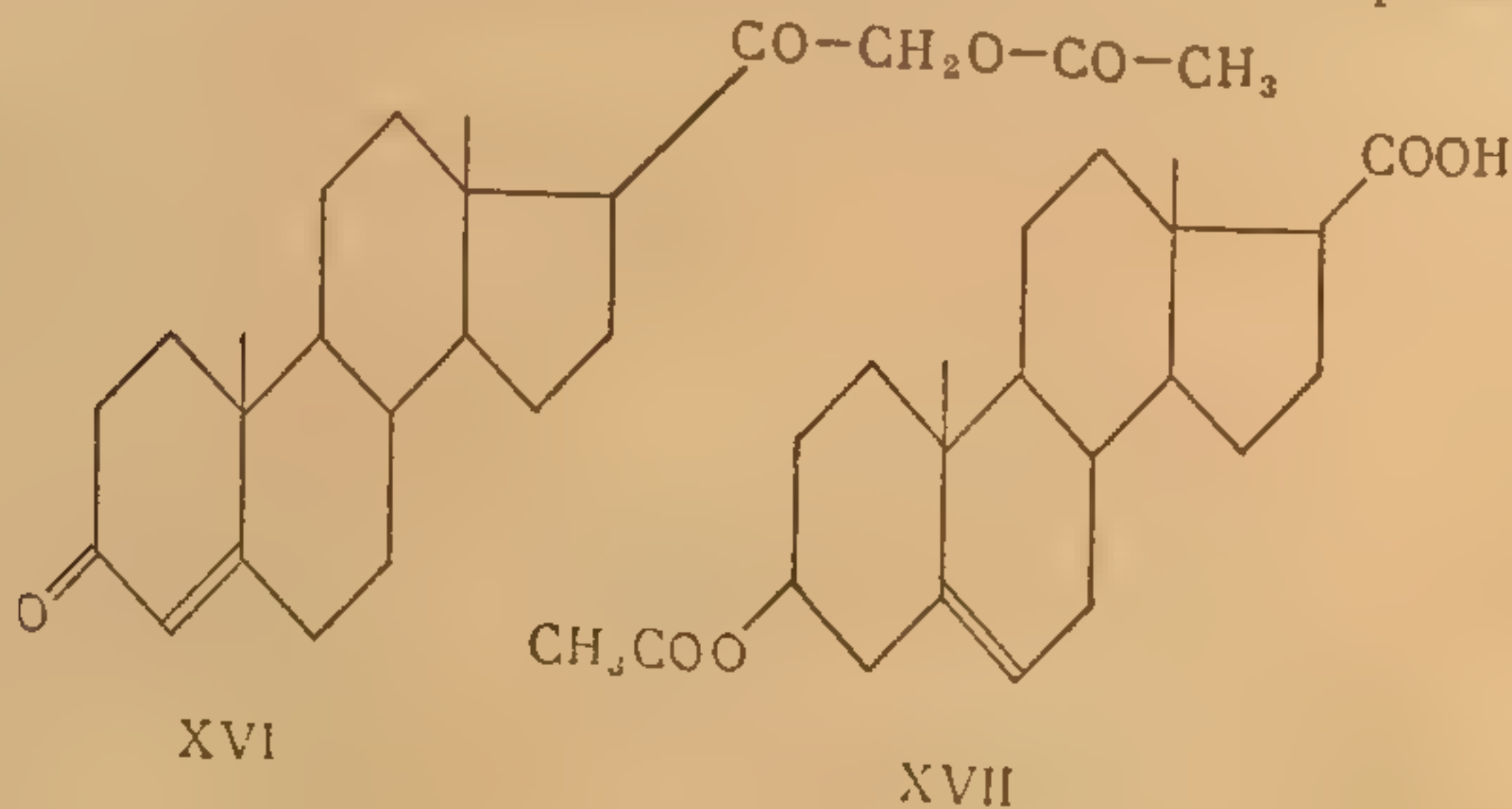
Будучи более доступными и превосходя по активности природные эстрогенные гормоны, эти синтетические продукты имеют еще большее преимущество в том, что их можно принимать внутрь (per os), в то время как природные гормоны разрушаются печенью и поэтому их следует вводить в организм посредством инъекций.

§ 6. Гормоны коры надпочечников. Удаление или недостаточная деятельность надпочечников у человека и животных вызывает тяжелые нарушения жизнедеятельности организма, расстраивая нормальный обмен веществ и приводя к смертельному исходу. Причиной этого является прекращение выделения в кровь ряда стероидных гормонов, вырабатываемых корой надпочечников, представителями которых служат, например, кортикостерон (XIV) и дезоксикортикостерон (XV).



Извлечение природных гормонов из коры надпочечников представляет большие затруднения. Поэтому при ослаблении деятельности надпочечников применяют ацетат дезоксикортикостерона (XVI), получающийся синтетическим путем.

Исходным продуктом для этого синтеза служит холестерин (VII), который окислительным расщеплением превращается в ацетоксихоленовую кислоту (XVII), превращаемую далее в ацетат, дезоксикортикостерона:



1. Что такое гормоны?  
2. В чем заключается их действие?  
3. Что такое стероиды?  
4. Что такое эстрогены?  
5. Что такое андрогены?  
6. Что такое прогестогены?  
7. Каково строение гормонов?  
8. Каковы синтетические гормоны?  
9. Что такое гормоны?

Н. Н. Ворожцов, Ос.  
М.—Л., 1950.  
Н. А. Амиантов, Хими.  
А. А. Грибов и Н. М.  
продуктов, М.—Л., 1933.  
А. Г. Касаткин и А. Н.  
органического синтеза,  
Я. М. Брайнс, Проце.

А. М. Беркенгейм, Х.  
М., 1935.  
М. М. Кацнельсон,  
препаратов, Л., 1933.  
Государственная фармакоп.  
издание, дополнитель.  
Государственная фармакоп.  
издание, Первое допол.  
Г. Слотта, Основы совр.  
В. М. Родионова, М.,  
Ю. Швидер, Производ.  
тов, перевод под ред.  
П. Л. Сенюков, Курс фар.  
Г. Дженкинс и Х.  
тов, перевод под ред.



## ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Что такое гормоны и каково их действие.
2. В чем заключаются недостатки получения эндокринных препаратов по сравнению с производством синтетических гормонов.
3. Что такое стероидные гормоны и что их объединяет с химической и фармакологической точки зрения.
4. Что характеризует строение андрогенных гормонов, каковы природные и синтетические представители этой группы.
5. Что такое ацетат дегидроандростерона, что служит исходным веществом для его получения и каково его значение.
6. Что характеризует строение эстрогенных гормонов, каковы природные представители этой группы.
7. Каково строение гормона желтого тела и его синтетического заменителя.
8. Каковы синтетические заменители эстрогенных гормонов.
9. Что такое гормоны коры надпочечников и из чего они синтезируются.

## ЛИТЕРАТУРА К ПЕРВОЙ ЧАСТИ

- Н. Н. Ворожцов, Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей, М.—Л., 1950.  
Н. И. Амиантов, Химия и технология полупродуктов и красителей, М.—Л., 1947.  
А. А. Грибов и Н. М. Касаткин, Основные процессы в производстве полупродуктов, М.—Л., 1934.  
А. Г. Касаткин и А. Н. Плановский, Процессы и аппараты промышленности органического синтеза, М., 1939.  
Я. М. Брайнс, Процессы и аппараты химических производств, М.—Л., 1947.

## ЛИТЕРАТУРА КО ВТОРОЙ ЧАСТИ

- А. М. Беркентейм, Химия и технология синтетических лекарственных средств, М., 1935.  
М. М. Кацнельсон, Приготовление синтетических химико-фармацевтических препаратов, Л., 1933.  
Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик, VIII издание, дополнительный тираж, М., 1952.  
Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик, VIII издание, Первое дополнение, М., 1952.  
Г. Слотта, Основы современного синтеза лекарственных веществ, перевод под ред. В. М. Родионова, М., 1934.  
Ю. Швигер, Производство химико-фармацевтических и техно-химических препаратов, перевод под ред. В. М. Родионова, М.—Л., 1934.  
П. Л. Сенцов, Курс фармацевтической химии, М., 1952.  
Г. Дженкинс и Х. Хартунг, Химия органических лекарственных препаратов, перевод под ред. О. Ю. Магидсона, М., 1949.



## АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абсолютный (безводный)**  
 ацетон 375  
 метанол 227, 293  
 пиридин 379  
 спирт (этиловый) 217, 378  
 этилацетат 187, 375  
**Автоклав для**  
 гидрирования (рис. 31) 110  
 производства салициловой кислоты  
 (рис. 44) 189  
 щелочного плавления (рис. 19) 58  
**Аглюкон** 284  
**Адонизид** 285  
**Адонилен** 285  
**Адреналин** 410  
**Азеотропный (ая)**  
 метод 51, 150  
 смесь 44  
**Азобензол** 116, 397  
**Азогруппа** 116  
**Азокраситель** 118, 121, 354, 356  
**Азотининовая группа (соединение)** 137,  
 149, 171  
**Азосоединения** 116, 118  
**Азосочетание** 118, 119, 120, 121, 123  
**Азотистая кислота**  
 действие на амины 116, 117  
 — — фенолы 127  
 — — циклические кетоны 127  
 образование 64  
 окисляющее действие 121  
 разложение 63  
 фениловый эфир 62  
**Азотистый ангидрид** 63  
**Азотная кислота** 61, 62, 63, 67  
 действие  
 — нитрующее 63  
 — окисляющее 64, 79, 308  
 разложение 64  
**Азотнокислый гуанидин** 378  
**Аккумуляторная кислота** 50, 204  
**Акридин** 177, 184, 306  
**Акридон** 55, 56, 114, 185, 310, 312  
**Акрихин** 322, 335  
 производство  
 — соли 350  
 — цепочки 347—350  
 — ядра 341—347  
 схема синтеза  
 — основания и соли 340  
 — цепочки 339  
**Акрихин, схема синтеза ядра** 336  
**Акролеин** 179, 304  
**Активированная глина** 282  
**Активный хлор** 16, 295, 296  
**Алкалоиды** 192, 273, 274  
 опия 242  
 пуриновые 272, 286  
 хинной коры 319, 320  
**Алкил** 158  
**Алкиламины** 158  
**Алкилирование** 158  
 аминогруппы 167  
 ациламинов 170  
 гидроксила  
 — спиртового 172  
 — фенольного 172, 173  
 — — в присутствии аминогруппы 175  
 углеводородного радикала 164  
**Алкилирующие средства** 159, 160—164  
**Алкилсерные кислоты** 159, 161, 162  
**Алкоголиз** 28, 54, 153, 154, 174, 240  
**Алкоголят**  
 каталитическое действие 141, 148,  
 154, 416, 222, 223  
 натрия 217  
 неполного ортоуксусного эфира 183,  
 377  
 — ортощавелевого эфира 220  
**Алкоксигруппа (соединение)** 159, 173,  
 174  
**Аллиламид салициловой кислоты** 292  
**Аллиламид салицилуksусной кислоты**  
 293  
**Аллиламин** 292  
**Аллилгорчичное масло** 292  
**Аллиловый спирт** 330  
**Аллиловый эфир** 155  
**Аллилформат** 154, 324, 330  
**Аллил хлористый** 154, 292, 330  
**Алхимия** 191  
**Альбуцид** 354  
**Альдегид(ы)**  
 бензойный (бензальдегид) 29, 80, 149  
 171  
 — получение 83  
 — производство 84, 87  
 — схема производства (рис. 23)  
 муравьиный (формальдегид) 171, 263,  
 299, 300  
 уксусный 201, 206, 208, 210  
**Альдегидная группа** 19, 83



Альдегидоаммиак 299

Амид(ы)

бензолсульфокислоты 36, 296, 297  
кислот 133  
— гидролиз (омыление) 39, 134  
натрия 285, 368, 369  
серной кислоты 39  
сульфаниловой кислоты 113, 352  
угольной кислоты (карбамид) 139, 211  
циклический 289

Амидогруппа

ацилирование 142  
свойства 141, 142  
таутомерия 142

Аминирование 97, 111, 112, 113, 306,  
312, 339, 349

редуктивное 111, 112, 339, 349

Аминоантипирин 260, 266, 267

Аминоациламины 352

л-Аминобензойная кислота 353, 383

Аминобензоларсоновая кислота 46

л-Аминобензолсульфокислота 39

Аминогруппа 19

алкилирование 167  
арилирование 168  
ацилирование 141—147  
ацилированная 134, 145  
— ориентирующее влияние 134  
замещение гидроксильной группой 53, 58  
защита 134, 141, 167  
образование 97, 112

2-Амино-4,6-диметилпиримидин 368—  
370, 376, 379, 380

схема производства (рис. 82) 377

Амино-иминная таутомерия 143, 374

Аминокетон 111, 349

γ-Аминокислота 289

1,8-Аминонафтол-3,6-дисульфокислота  
(Аш-кислота) 356

3-Амино-4-оксиарсено-4-ацетаминно-  
стибиобензолхлоргидрат 40

Аминооксифениларсеноксид 396, 401,  
402, 403

3-Амино-4-оксифениларсоновая кислота  
69, 392—394, 401, 402

3-Амино-4-оксифенилдиарсинхлор-  
гидрат (соварсен) 394, 396

2-Аминопиридин 368—370

2-Аминотиазол 142, 371, 373, 374  
образование 374, 373

л-Аминофениларсоновая кислота 383

Аминофенилглиоксиловый (изатинный)  
кислота 288

л-Аминофенол 23

о-Аминофенол 180, 304

л-Аминофенол 54, 108, 129, 131, 253, 298

диазотирование 386—388

производство 108

сульфат 109, 129, 386, 389

Амины

алифатические вторичные 129

алкилирование 167, 168

ацилирование 141

ацилированные 133, 134

— строение 39, 142

гетероциклические 142, 145, 147

действие азотистой кислоты 116

диазотирование 116, 121

Амины

жирноароматические 129, 153

нитрование 64

нитрозирование 127

строение солей 101, 167

сульфирование 66, 67

щелочное плавление 58

Аммиачная вода 300

Аммониевые четвертичные соединения  
168, 263

Аммоний роданистый 33, 292

Аммонийные соли (строение) 101

Аммонолиз 97, 112, 113

хлорбензола 113

хлорбензолсульфамида 113

Аналгетики 242

Аналгин 252, 255

Ангидриды кислот(ы)

ацилирующее действие 137, 155

мышьяковистой 382, 389, 394, 398

мышьяковой 382, 394

сернистой 124, 210, 257, 267

смешанные 140, 156

сульфокислотной 399

угольной 187

уксусной 137, 270, 275, 326, 393

хлорноватистой 295

Ангильярная группа 414

Андростадий 412

Андростан 412, 414

Андростерон 412

Анестезия 135, 233

производство 234, 235

схема производства (рис. 61) 237

— синтеза 234, 235, 301

о-Анизидин 125, 301

л-Анизидин 106, 323, 336, 337

производство 107

схема производства (рис. 30) 107

Анилиды 39, 133, 134, 143

гидролиз (омыление) 39, 145, 146

Анилин 6, 184, 192, 255, 256

алкилирование 167—170

арсенирование 46, 386

ацелирование 143

ацилирование 133, 143

ацилированный 134, 145

диазотирование 256

карбометоксилирование 144

нитрование 134

окисление 387

открытие 192

производство 104

соли 105

схема производства (рис. 29) 106

формилирование 143

Анреп В. К. 231

Антибиотики 252, 314

Антидиазотат 119

Антимонилатоксил 406

Антипиретики 352

Антипирин 251, 255, 256

схема синтеза 256

Антисептики 290, 294

Антифебрил 134, 192, 252, 253

Антрахиловый 78

Антрахинон 38

α- и β-Антрахинонсульфокислоты 38



Антрацен 243  
 Анэтол 415  
 Аппаратурно-технологическая схема  
 — производства 9  
 — ацетоминобензолсульфохлорида  
 (рис. 2) 10  
 Арил 61, 116  
 Ариламины (реакции замещения) 134  
 Арилгидразин 119  
 Арилдиазоний 117  
 Арилирование 158, 168, 169, 173, 174,  
 340, 350  
 Арилсульфохлориды 44, 46  
 Арренал 383  
 Арсанилид 46, 384  
 Арсаниловая кислота 46, 47, 383  
 — мононатриевая соль (атоксил) 384, 387  
 — схема синтеза 384, 385  
 Арсацетин 384  
 Арсенат натрия 383  
 Арсенирование 46, 125, 388  
 Арсенит  
 калия 382  
 натрия 126  
 Арсенобензол 397  
 Арсеноксид 394, 395, 396, 398, 403  
 Арсиновые кислоты 46  
 Арсоновые кислоты 46  
 изомерия 46  
 Арсоногруппа 46, 126  
 Асимметрический атом углерода 281,  
 314, 316  
 Аспирин 135, 155, 156, 269  
 — получение 269  
 — схема производства (рис. 67) 270  
 Атоксил 384  
 — производство 386  
 Атофан 286, 288  
 натрий 290  
 — производство 290  
 Ауксохромная группа 118  
 Аурипигмент 382  
 Ацесал 271  
 Ацетальдегид 201, 206, 208, 210  
 Ацетамид 140  
*n*-Ацетаминобензолсульфамид 6  
*n*-Ацетаминобензолсульфохлорид 6  
 3-Ацетамино-4-оксифениларсоновая кис-  
 лота (осарсол) 385  
*n*-Ацетаминофенетол (фенацетин) 253  
*n*-Ацетанизидин 323, 326  
 Ацетанилид 133, 138, 253, 254, 358  
 омыление (гидролиз) 145, 146  
 получение 140, 143  
 схема производства (рис. 35) 144  
 Ацетат  
 дегидроандростерона 413  
 дезоксикортикостерона 416  
 Ацетил 136  
 хлористый 13, 138  
 Ацетилацетон 141, 184, 376  
 Ацетилирование 132  
 Ацетилсалициловая кислота 135, 155,  
 156, 269  
 Ацетилхолинхлорид 168  
 Ацетоксиколовая кислота 416  
 Ацетон 285, 298, 299  
 абсолютный 378

Ацетонхлороформ (хлорэтон) 285  
 Ацетопропилбромид 339, 348  
 Ацетопропиловый спирт 338, 348  
 — схема синтеза 339  
 Ацетоуксусный эфир 141, 177, 181, 183  
 256, 257, 258, 265  
 — производство 186  
 — схема производства (рис. 43) 186  
*n*-Ацетофенетидин (фенацетин) 253  
 Ацетофенон 289, 290  
 Ацил(ы) 35, 132, 136, 138  
 Ациламины 133  
 гидролиз 145  
 соли 142  
 Ацилирование 132  
 амидогруппы 147  
 аминокгруппы 132, 134, 141  
 анилина 143  
 вторичных аминов 143  
 дициандиамида 148, 227  
 гидроксид, см. Этерификация  
 механизм процесса 133  
 мочевины 147  
 углеводородного радикала 132, 141  
 Ацилирующие средства 136  
 Ацилсульфаниловая кислота 357  
 Аш-кислота 356  
 Бактериальный антагонизм 314  
 Баллон для хлора (рис. 3) 14  
 Барбамил 215  
 Барбитураты 148  
 Барбитуровая кислота 215  
 алкилзамещенная 215  
 производные 215  
 соли 215  
 таутомерия 215  
 Белильная известь 16  
 Белый стрептоцид 6, 113, 352, 355  
 — производство 359—363  
 — схема синтеза 359  
 — — из фенилуретилана 359  
 — — из хлорбензола 363  
 — — из хлорбензолсульфоокислоты  
 363  
 Бензальдегид 29, 171  
 образование азометинных соединений  
 149  
 получение гидролизом хлористого  
 бензилидена 28  
 — окислением толуола двуокисью  
 марганца 87  
 — кислородом воздуха 84  
 схема производства (рис. 23) 85  
 Бензил 158  
 хлористый 28, 29, 220, 224  
 цианистый 28, 220, 224  
 Бензилиден 149  
 хлористый 28, 29  
 Бензилиденная(ое)  
 защита аминокгруппы 149, 171  
 соединение 149, 171  
 Бензилизохинолин 247  
 Бензиловый спирт 29  
 Бензоил(а) 136  
 перекись 27  
 хлористый 13, 138, 317  
 Бензоилирование 232, 317



Бензойная кислота 29, 83, 88  
нафтиловый эфир 134, 303  
Бензол 6, 57  
арсенирование 46  
нитрование 67  
строение 20  
сульфирование 48  
хлорирование 25  
хлорсульфирование 296  
Бензоларсоновая кислота 46, 126  
и-Бензолдисульфокислота 40, 49  
кальциевая соль 49  
натриевая соль 50  
Бензолсульфамид 36, 296, 297  
схема производства (рис. 71) 296  
Бензолсульфодихлорамид 295  
Бензолсульфокислота 35, 36, 49, 294  
бариевая соль 37  
гидролиз 37  
изомеризация 36  
кальциевая соль 37, 49, 50  
метиловый эфир 36, 160, 259, 266  
— производство 162—164  
натриевая соль 50, 57  
Бензолсульфонат  
антипирина 259, 260, 265, 266  
— нитрозирование 266  
калия 175  
натрия 36, 50, 57  
— производство 48  
— схема производства (рис. 17) 49  
— щелочное плавление 59  
триметилфениламмония 176  
Бензолсульфонил 136  
Бензолсульфохлорамид натрия 295  
Бензолсульфохлорид 36, 46, 138, 296  
Бензолтрисульфокислота 40  
Бензонафтол 134, 294, 303, 304  
Бензотрихлорид(а) 26, 342  
гидролиз 29, 343  
Беркенгейм А. М. 193, 224  
Бигумаль 322  
Биологическое титрование 284  
Биосинтез 314  
Биохинол 409  
Бисмарсен 409  
Бисмоверол 408  
Бисульфат натрия 103, 123  
Бисульфит натрия 103, 123, 135, 256,  
261, 400, 404  
Бисульфитное соединение 84, 87  
Бисульфоксилат натрия 399  
Бихромат натрия 77  
Бициклические терпены 280, 282  
Борнилен 280, 281  
Бром жидкий 16, 212  
Бромизм 212  
Бромирование 12  
хлорангидрида изовалериановой кис-  
лоты 17, 212, 213  
Бромирующие средства 15  
Бромистый  
водород 15, 330, 331  
метил 160  
этил 159, 160, 165, 166, 216, 222, 227  
— получение 161  
Бромурал 211, 212  
производство 213, 214

Бромурал  
схема производства (рис. 51) 214  
— синтеза 212, 213  
Булгач С. А. 224  
Бутлеров А. М. 193, 299  
Вагнер Е. Е. 283  
Вазелиновое масло 186, 187  
Ванадия пятиокись 93  
Веронал 215  
очистка 218  
производство 217  
схема производства (рис. 53) 219  
— синтеза 216  
Вильямсон 172  
Висмут 282, 406, 407  
ВНИХФИ 193  
Внутренний ангидрид кислоты  
уксусной (кетен) 136  
ацетоуксусной (дикетен) 141  
Внутренняя ангидридизация кислот 136  
ангидросоль 291, 292  
Внутримолекулярный  
ациламин (лактам) 288  
сложный эфир (лактон) 248, 288  
восстановительно-окислительный про-  
цесс 78, 127  
Вода «перегретая» 58, 189  
Водород (гидрирование) 98, 109, 339,  
348, 349  
бромистый 15, 330, 331  
техника безопасности при работе 110  
Возбуждающие средства 272  
Восстановители 98—104  
Восстановительное (редуктивное) ами-  
нирование 110, 111, 339, 349  
Восстановительно-окислительный про-  
цесс 72, 74, 75, 97  
— внутримолекулярный (ая) 78  
— — изомеризация 72—75  
Восстановление 97  
горячее 124, 256, 262, 265  
катализаторы 98, 109  
нитрогруппы 98  
— схема 98  
нитрозоантипирина 266  
нитрозогруппы 98  
— схема 98  
нитроэфира 236  
хлористого фенилдиазония 119, 123,  
124, 256, 257, 265  
холодное 123, 256, 261, 265  
Временная фармакопейная статья 195,  
316  
Вытеснение  
нитрогруппы хлором 19  
сульфогруппы нитрогруппой 65, 66  
Газообразный (молекулярный)  
водород 98, 110, 111, 339, 349  
кислород (воздуха) 76, 84, 93  
хлор 13, 17, 24, 27, 29, 31, 32, 80,  
278, 287, 341—343  
Гален Клавдий 191  
Галоген  
в боковой цепи 12  
введение взамен диазогруппы 120,  
126



Галоген  
   в ядре 12  
   замещение  
     — алкоксигруппой 54  
     — аминогруппой 112, 113  
     — гидроксильной 54  
     — феноксигруппой 55, 56, 113  
     — циангруппой 28  
   окисляющее действие 79, 132  
   ориентирующее влияние 19, 20, 26  
 Галогенирование 12, 132  
   алифатических ненасыщенных соединений 13, 17  
   ароматических соединений 12, 17, 25, 26, 27  
   галогеноангидридов кислот 17  
   кислот 17, 18  
   механизм процесса 22, 24  
 Галогеноалкилы 13, 18, 159, 160  
 Галогеноангидриды кислот 13, 15, 36, 44, 136, 138  
 Галогенопроизводные  
   прочность 12  
   реакционноспособность 12, 331  
 Гаметоциты 319  
 Гваякол 50, 125, 300, 301  
   получение 125, 301, 302  
   сульфирование 50, 51, 302  
   схема синтеза 301  
   углекислый эфир 135  
 Гваяколовые препараты 300  
 Гваяколсульфокислоты 51, 302  
 Гваяколсульфонат калия 51  
 Гваяколят натрия 301, 302  
 Гексаметилентетрамин (уротропин) 299  
 Гексахлорбензол 25  
 Гексахлорциклогексан 25  
 Гексаэстрол 415  
 Генин 284  
 Геронин 246, 249  
 Гидразон ацетоуксусного эфира 182, 257, 258  
 Гидрат окиси  
   диазония 118, 119  
   триалкилфениламмония 168  
   триметилфениламмония 168, 175, 250  
 Гидратация (Гидратирование) 206  
 Гидрирование (Гидрогенизация)  
   катализаторы 98, 109  
   каталитическое 99, 109, 339, 348  
   с одновременным аминированием 111  
   техника безопасности 110  
 Гидроксил 19, 53  
   алкилирование  
     — спиртового 172  
     — фенольного 172  
   замещение  
     — аминогруппы 53, 54  
     — галогена 53  
     — диазогруппы 53, 54, 119, 125  
     — сульфогруппы 53, 56  
     — хлора 53, 55  
   этерификация  
     — спиртового 149  
     — фенольного 155  
 Гидроксидирование 53  
 Гидролиз (омыление)  
   амидов 134  
   анилидов 135  
   ацетанилида 145, 146  
   ацетариламинов 145  
   диалкильных производных 145, 375  
   метилфенилуретилана 146  
   сложных эфиров  
     — азотистой кислоты 63  
     — сернистой кислоты 56  
   сульфаминовых кислот 39, 141, 263, 265  
   сульфогруппы (сульфокислот) 37, 38  
   тетрахлорметилкофеина 287  
   трихлорметилкофеина 279  
   фенилгидразинсульфоната 124, 257  
   хлорбензола 54  
 Гидросернистая кислота 104, 391  
 Гидросульфит натрия 103, 104, 391, 392, 400, 401, 403  
   схема восстановительного действия 104  
 Гипонитрит 298  
 Гипосульфит 101, 102  
 Гипохлорит  
   кальция 16, 202  
   натрия 16, 202, 296, 297  
   окисляющее действие 78  
   получение 16  
   хлорирующее действие 78  
 Гитален 285  
 Глицоль 238  
 Глицерин 62, 150, 304, 305, 324, 329  
 Глюкоза 284  
 Глюкозиды сердечные 242, 272, 284  
 Горицвет 284  
 Гормоны 410  
   коры надпочечников 416  
   синтетические 415  
   стероидные 411  
 Горячее восстановление 124, 256, 262, 265  
 Государственная фармакопея СССР 195  
 Грамицидин С 314  
 Гранулы 88, 91  
 Григоровский А. М. 336  
 Группа  
   азометиновая 137, 149, 171  
   альдегидная 19, 83  
   амидо 39  
   амино 19, 97  
   арсоно 46  
   ауксохромная 118  
   гидроксиламинная 261, 262  
   диазо (диазониевая) 136  
   изопропильная 280  
   метильная 19, 255, 280  
   методов 10, 11  
   моноклорметильная 287  
   нитро 61, 97  
   нитрозо 97, 127  
   сульфо 35, 136  
   трихлорметильная 287  
   фенильная 158, 255  
   хромофорная 118  
 Гуанидин 376, 378  
 Густышка 271  
 Двуокись  
   азота 64  
   марганца (осажденная) 76, 77, 89



- Двусернистый натрий 102  
 ДДТ 363  
 Дегидратация (Дегидратирование) 169  
 Дегидрирование (Дегидрогенизация)  
   борнилена 283  
   метанола 300  
 Дегидроандростерон 412  
   ацетат 413  
 Дегитоксигенин 284  
 Дезалкилирование 159, 167  
 Дезоксикортикостерон 416  
   ацетат 416  
 Декарбоксилирование 223, 278, 289  
 Дерматол 407  
 Десмотропия 259  
 Диазогидрат 118  
 Диазогруппа (Диазониевая группа) 116  
   замещение  
     — арсоногруппой 120  
     — водородом 123  
     — галогеном 120  
     — гидроксилом 120  
     — другими группами 120  
     — отрицательно заряженной группой 124  
     — положительно заряженной группой 126  
   строение 117  
 Диазоний  
   гидрат окиси 118, 119  
   сернокислый 125  
   соль 117  
     — строение 117  
     хлористый 117  
 Диазореакции с введением заместителя  
   отрицательно заряженного 124  
   положительно заряженного 126  
 Диазосоединения 116  
   азосочетание 121  
   восстановление 123  
   пассивная форма 119  
   свойства 118  
   стойкие 119  
   строение 117, 119  
 Диазосульфаниламид 122, 356  
 Диазотаты (син- и анти-) 119  
 Диазотирование 116  
   п-аминофенола 388  
   о-анизидина 125  
   анилина 265  
   белого стрептоцида 122  
   контроль 120  
   технологическое оформление 120  
 Диалкиланилин 170  
 Диалкилмалонил 147  
 Диалкилсульфаты 160, 161, 162  
 Диамин 111  
 Диаминоалкил 331  
 3,3'-Диамино-4,4'-диоксинарсенобензол 398  
   диформальдегидбисульфит натрия 397  
   диформальдегидсульфоксидат натрия 397  
   формальдегидсульфоксидат натрия 397  
   хлоргидрат 397  
 3,3'-Диамино-4,4'-диоксистибибензол 407  
 4,4'-Диаминодифениларсиновая кислота 47, 387  
 Диарилсульфон 46  
 Дицетилморфин 246  
 Дициламин(ы) 142, 354  
 Дибензил 415  
 Дигален 285  
 Дигинорм 285  
 Дигитоксигенин 284  
 Дикаин 233  
 Дикарбометоксисульфатназол 375  
 Дикетен 139, 141  
 Диметиламин 129  
 Диметиламиноантипирин 255, 260  
 Диметиланилин 53, 175, 275  
   производство 169  
 Диметиларсиновая (какодиловая) кислота 383  
   натриевая соль 383  
 1,3-Диметилксантин 286  
 3,7-Диметилксантин 273  
 Диметилсульфат 36, 160, 171, 276  
 м-Динитробензол 19, 23, 67  
 Динитронафталины 66  
 Диоксиметильное соединение 172  
 2,6-Диоксипурин 272  
 Дионин 242  
 Дипиридиламин 369  
 Диплосаль 271  
 Дисульфид 367, 370  
   схема синтеза 367  
 Дисульфид натрия 102  
 Дисульфогидразин 256  
 Диурез (Диуретики) 286, 290  
 Диурейд циклический 147  
 Дифенилметан 178  
 Дифениловый эфир 58, 60  
 Дифенилсульфон 35, 41, 47, 49, 50  
 Диформат глицерина 150, 324  
 Дихлорамин 294  
 Дихлорарсин 394  
 Дихлорацетил 314  
 2,4-Дихлорбензальдегид 343  
 2,4-Дихлорбензилиденхлорид 342  
 2,4-Дихлорбензоилхлорид 342  
 2,4-Дихлорбензойная кислота 80, 336, 337, 342  
 м-Дихлорбензол 19, 23  
 о- и п-Дихлорбензол 25  
 2,4-Дихлорбензотрихлорид 342  
 Дихлоргидрат 3,3'-диамино-4,4'-диокси-  
   арсенобензола 397  
 л, п'-Дихлордифенилтрихлорметилметан  
   (ДДТ) 363  
 Дихлорнитротолуол 33, 308  
 Дихлоруксусная кислота 314  
   метильный эфир 318  
 Дихлорфосфорная кислота 18, 184, 185, 346  
 Дихлорэтан 13, 238, 260, 274, 309  
 Дихлорэтиловый эфир 372  
 Дициандиамида 223  
 Диэтиламин никотиновой кислоты 133  
 Диэтиламин 129, 133, 238, 324, 325  
   производство 129  
   схема производства (рис. 34) 130  
 Диэтиламино-4-аминопентан 111, 114, 169, 338, 339, 349



Диэтиламино-4-пентанон 111, 339, 349  
Диэтиламинопропилхлорид (цепочка плазмоцида) 324, 325, 329, 331, 332  
Диэтиламиноэтанол 154, 238, 240  
схема производства (рис. 62) 239  
Диэтиламиноэтилат натрия 154, 240  
Диэтиланилин 53, 129, 324  
производство 169  
Диэтилбарбитуровая кислота 148, 215, 292  
получение 217  
Диэтилмалонилмочевина 148  
Диэтилмалоновый эфир 158  
получение 217  
схема производства (рис. 52) 217  
Диэтиловый эфир 166, 172, 207, 222  
диэтилмалоновой кислоты 164, 216  
очистка 210  
производство 209  
стабилизация 208  
угольной кислоты 201  
фенилмалоновой кислоты 221  
щавелевой кислоты 221, 222  
Диэтилстильбэстрол 415  
пропионат 415  
Диэтилсульфат 160  
Доокисление  
2,4-дихлорбензальдегида 343  
n-нитробензальдегида 91  
Доэтилирование 222, 227  
Друк-фильтр  
с обогревом (рис. 12) 33  
с откидным дном (рис. 13) 33  
Дуотал 135, 302, 303

Енольная форма  
ацетилацетона 376  
ацетоуксусного эфира 183  
барбитуровой кислоты 215  
изатина 289  
мочевой кислоты 274, 275  
фенилметилпиразолона 259  
фенилоксалилацетата 221

Железная соль железистой кислоты 99  
Железо  
в кислой среде 99  
катализатор хлорирования 24, 29, 32  
в среде электролита 99  
Жидкий бром 16, 212, 213, 331

Закись  
азота 64  
меди 113, 363  
Закись-окись железа 99  
Закон  
действия масс 26  
сохранения веса 9

Заместители  
первичные 21  
I и II рода 20  
— ориентирующее влияние 20  
правило вхождения 19, 20

Замещение  
аминогруппы  
— гидроксилом 53, 58  
гидроксила  
— аминогруппой 112, 113

## Замещение

гидроксила галогеном 18  
диазогруппы  
— арсоногруппой 120  
— атомом водорода 123  
— — хлора 120, 126  
— гидроксилом 120  
— другими группами 120  
нитрогруппы  
— атомом хлора 19  
сульфогруппы  
— гидроксилом 56  
— нитрогруппой 65, 66  
хлора  
— алкоксигруппой 54  
— аминогруппой 112  
— атомом кислорода 114  
— гидроксилом 54  
— феноксигруппой 55, 56, 113  
феноксигруппы  
— аминогруппой 113  
— атомом кислорода 114

Зайцев А. М. 193

Заряды атомов при окислительно-восстановительных процессах 75

## Защита

аминогруппы 134, 141, 167  
бензилиденная 149, 171  
гидроксила 317

Зелинский Н. Д. 27

Зинин Н. Н. 62, 97, 113, 192, 193

Изатин 288, 289, 290

Изатиновая кислота 289

## Известь

белильная 16  
гашеная 106  
хлорная 16, 78, 225

Изоамиловый спирт 89

Изоборнеол 283

Изовалериановая кислота 88, 89, 212

производство 88  
схема производства (рис. 26) 90  
хлорангидрид 17, 212, 213

## Изомеризация

амидов кислот 142  
арсоновых кислот 46, 74  
ацетилацетона 377  
ацетоуксусного эфира 183  
барбитуровой кислоты 215  
изатина 289  
мочевой кислоты 274  
нитросоединений 62, 75  
α-пинена 282  
сульфокислот 36, 74  
фенилметилпиразолона 259  
фенилоксалилацетата 221

## Изомерия

амино-иминная 143  
кето-енольная 183, 215, 274, 259  
син-анти 119  
цис-транс 119

Изопропиловый спирт 267

Изотиомочевина 371

Изохинолин 247

Ильинский М. А. 38, 58

Имидазол 272

Имино-аминная изомерия 143



Иминогруппа 223  
Иминокислоты 142  
Иминоформа фенилметилпиразолона 259  
Инсулин 410, 411  
Иод 298, 395, 396, 402  
Иодистый  
метил 160  
калий 295, 296, 394, 396, 402  
Иодкрахмальная бумага 120, 130  
Иодоформ 12, 294, 297  
получение 298  
Испаритель хлора (рис. 5) 14  
  
Какодил 383  
Какодилат натрия 383  
Какодиловая кислота 383, 394  
Калий иодистый 295, 296, 394, 396, 402  
Кальций цианамид 223  
Камфен 280, 281, 282  
Камфенгидрат 282, 283  
Камфора 272, 280, 281, 283, 284  
производство 281-284  
получение 281  
Камфорное дерево 281  
Карбамид 211  
Карбамидные соединения 139, 148, 223, 227, 228  
Карбаминовая кислота 139, 212  
Карбоксил 19, 77, 82, 88  
Карбометоксианилид 358  
Карбометоксил 136, 138  
Карбометоксисульфадимезин 380  
Карбометоксисульфатиазол 375  
Карбометоксисульфидин 370  
Карбонизация 189  
Карбонильная группа (карбонил) 84, 179  
Карбоновые кислоты 82  
ацилирующее действие 137  
получение 88  
Карбэтоксианилид 138, 358  
Карбэтоксил 136, 138  
Каталаза 297  
Катализаторы  
алкоголиза 154, 174, 239  
арилирования 184  
восстановления (гидрирования) 98, 109  
гидролиза 54  
дегидрирования 283, 300  
декарбоксилирования 289  
замещения диазогруппы 125  
— хлора 54, 112  
окисления 76, 86, 93  
перезтерификации 330  
сульфирования 38  
хлорирования 24, 27, 29, 32, 287, 307  
Кетен 136, 139, 140  
Кетимин 112, 339  
Кетогруппа 97  
Кетоенольная таутомерия 183, 215, 274, 279  
Кетоны циклические 127  
нитрозирование 128  
Кетопроизводные 113  
Кетоформа  
ацетилацетона 379

Кетоформа  
ацетоуксусного эфира 183  
барбитуровой кислоты 215  
изатина 289  
мочевой кислоты 274  
фенилметилпиразолона 259  
фенилоксалилацетата 221  
Кижнер Н. К. 394  
Кирхгоф Г. А. 394  
Кислород воздуха 76  
Кислый  
метилловый эфир серной кислоты 36  
сернистокислый натрий (бисульфит) 103  
Кнуляц И. Л. 193, 336  
Кодеин 175, 242, 245, 246  
основание 249  
производство 250  
синтетический 250  
строение 245  
фосфорнокислый 249  
Кокаин 231, 232  
заменители 233  
Кокаинизм 250  
Колонка для хлорирования спирта (рис. 81) 373  
Конвален 285  
Конго (бумага) 120, 130, 404  
Конденсация 177  
с выделением молекулы воды 178  
— двух молекул воды 179, 289  
— молекулы воды и спирта 181  
— молекулы спирта 182  
— молекулы хлористого водорода 184  
Конденсирующие средства 178  
Консервирование неогаленовых препаратов 285  
«Копуляция» (ацилирование) 405  
Кортикостерон 416  
Котарин 249  
Котел плавильный (рис. 18) 58  
Кофеин 272, 273, 279, 286  
производство 278  
схема  
— производства (рис. 70) 271  
— синтеза 278  
Кравков Н. П. 250  
Красители 118, 121, 335  
Красный  
стрептоцид 121, 333  
— получение 122  
— схема производства (рис. 33) 122  
— растворимый 336  
— растворимый 330, 331  
фосфор 16, 213, 330, 331  
Крафт М. Я. 394, 398  
Крезолы 60  
Крекинг нефти 200  
Креозот 301  
Кривая температур плавления олеума (рис. 14) 43  
Кристаллизатор вращающийся (рис. 36) 141  
Ксантин 272  
Ксероформ 417  
Кумуляция 199, 212, 292  
Купоросное масло 42, 68, 391  
Курсанов Н. П. 27



Лактам(ы) 288  
 Лактон(ы) 248, 284, 288  
 Ландыш 284  
 Левомецетин 316  
 Лекарственный препарат 191  
 Лечебное средство 191  
 Листья кока 192  
 Ломоносов М. В. 9, 193  
 Люминал 219, 218  
   производство 224  
   схема производства (рис. 58) 228  
   — очистки (рис. 59) 228  
   — синтеза 219—223  
  
 Магидсон О. Ю. 193, 323, 336, 353, 356  
 Мак снотворный 242  
 Максимов В. И. 411  
 Малонил 136, 215  
 Малоновая кислота 136  
   гомологи 148  
 Малоновый эфир 135, 164, 216  
   гомологи 137  
   производство 151  
   схема производства (рис. 37) 151  
   — синтеза 151  
 Марганца двуокись 76  
 Марганцовокислый калий 77  
 Марковников В. В. 17, 193, 324  
 Мединал 216, 292  
 Медицинский эфир 209  
   производство 209  
   схема производства (рис. 49) 209  
 Медь (катализатор) 184, 309, 344  
   закись 113, 363  
   соли 54, 125, 174, 253, 301, 330  
   — комплексные 125  
 Меланж 68  
 Менделеев Д. И. 104, 193, 382  
 Меншуткин Н. А. 149  
 Меркузал 286, 292  
 Меркузальная кислота 291, 292, 293  
 Меркурисалициловая кислота 290  
 Меры предосторожности при работе с  
   аминами 106  
   водородом 110  
   нитросоединениями 71  
   олеумом, серной и хлорсульфоновой  
   кислотами 43, 44  
   хлорбензолом 32  
   цианистыми соединениями 153  
 Местные анестетики 231, 353  
 Металлический натрий 182, 186, 217, 368, 378  
 Метамышьяковистая кислота 382  
 Метан 139  
 Метанол 240, 300  
   абсолютный 227, 293  
 Метил 19, 20, 158  
 Метиларсоновая кислота 383  
 Метилат натрия 227  
 Метилен (метиленовая группа) 165, 178  
 Метиленбиссалициловая кислота 178, 334  
   аммонийная соль 324, 334, 335  
   схема производства (рис. 42) 179  
 Метилендимочевая кислота 300  
 Метиленсернистокислый натрий 136  
 Метиленсернокислый натрий 136

Метилирование 158  
   диметилсульфатом 162, 171  
   метилловым эфиром бензолсульфокис-  
   лоты 265  
   формальдегидом с муравьиной кисло-  
   той 171, 263, 267  
 8-Метилкофеин 273, 278, 286  
   производство 274, 276  
   схема производства (рис. 69) 277  
   — синтеза 275  
 8-Метилксантин 275  
   схема производства (рис. 68) 275  
 Метилловый  
   спирт 238, 240  
   эфир  
   — бензолсульфокислоты 36, 160, 175, 259, 266  
   — — производство 162, 163  
   — — схема непрерывного производ-  
   ства (рис. 39) 164  
   — — — периодического производ-  
   ства (рис. 38) 163  
   дихлоруксусной кислоты 318  
   морфина 245  
   пирокатехина 50, 125, 301  
 Метилпиразолоновый цикл 255  
 Метилсерная кислота 36, 159  
 Метилсернокислый натрий 159  
 Метилтестостерон 413  
 Метилуретилансульфохлорид 374  
 Метилфенилкетон 289  
 Метилфенилуретилан 145, 358  
 2-Метилфуран 339  
 Метильная группа 19, 21  
   окисление 82, 88, 94  
 Метин (метиновая группа) 149, 171  
 Методы получения полупродуктов 10  
 Метоксипропиламид салицилуксусной  
   кислоты 291  
 6-Метокси-8-аминохинолин 323, 324, 325, 332  
 2-Метокси-6,9-дихлоракридин 336, 337, 338, 345  
 6-Метокси-8-диэтиламинометилбутил-  
   аминохинолин (плазмохин) 321  
 6-Метокси-8-диэтиламинопропиламино-  
   хинолин (плазмоцид) 322, 324, 332  
 Метоксильная (метокси) группа 50, 54  
 6-Метокси-8-нитрохинолин 181, 323, 327  
 о-Метоксифенилдиазоний 125  
 Метоксифенилхлорантраниловая кис-  
   лота 336, 337, 343  
 2-Метокси-6-хлор-9-акридон 337  
 4-Метокси-4-хлордифениламинкарбоно-  
   вая кислота 336  
 2-Метокси-6-хлор-9-диэтиламинометил-  
   бутиламиноакридин (акрихин) 322  
 2-Метокси-6-хлор-9-феноксинакридин 55  
 Механизм реакции  
   гидролиза сульфокислот 37  
   диазотирования 116  
   нитрования 63  
   окислительного действия азотной кис-  
   лоты 63  
   сульфирования 37



Механизм реакции  
хлорирования 22  
щелочного плавления 56  
Мешка кислот 67  
Миарсенол 397, 399, 401, 405  
производство 401, 404  
— схема производства (рис. 88) 406  
Мовени 192  
Молекулярный  
водород 98, 109  
кислород (воздуха) 76  
хлор 13  
Молочная кислота 313  
Моноалкиламины (получение) 170  
Моноалкиланилин 170  
Моноациламины 145  
Моногидрат 42  
Моносахарид 284  
Моносulьфокислота 40  
Монохлорацеталь 373  
Монохлорбензол 25  
Монохлорполуацеталь 371  
Монохлоруксусная кислота 151, 292  
Моноциклические терпены 280  
Морфин 242, 244  
метилловый эфир 175, 245  
строение 244  
хлористоводородный 249  
этиловый эфир 245  
Морфинизм 250  
Мочевая кислота 273, 286, 300  
получение 274  
таутомерия 274  
Мочевина 134, 211, 214  
Муравьиный  
альдегид 171, 263, 299, 300  
кислота 143, 324  
— соль 201  
эфир  
— аллилового спирта 154, 324, 330  
— глицерина 150, 329  
— камфенгидрата 282  
Мышьяк 382, 398  
треххлористый 127  
Мышьяковая кислота 46, 77, 126, 180,  
324, 386, 387  
Мышьяковистая кислота 48, 47, 77,  
126, 180  
Мышьяковистокислый натрий 126, 388  
Мышьяковистофениловый эфир 46  
Мышьяковистый  
ангидрид 382, 394, 398  
водород 382  
Мышьяковокислый натрий 383  
Мышьяковый ангидрид 382, 394  
  
Назаров И. Н. 193  
Наперстянка 284  
Наркозный эфир 210  
производство 209  
схема производства (рис. 50) 211  
Наркотин 243, 247, 248, 249  
строение 248  
Нарцисс 243, 249  
строение 248  
Натрий  
алкоголят 217  
амид 285, 368, 369

Натрий  
ацетилацетон 377, 378, 379  
ацетоуксусный эфир 183, 187  
бензойнокислый 273  
малоновый эфир 165  
металлический 182, 186, 217, 368, 378  
мышьяковистокислый 126, 388  
мышьяковокислый 382, 387  
нитрид 369  
нитрит 120, 128  
салициловокислый 269, 273  
сернистый 101  
уксуснокислый 379  
Нафталин  
нитрование 66  
окисление 93  
сульфирование 38  
Нафталинсульфокислоты 38, 50, 57  
3-Нафталинсульфонат 60  
3-Нафтол 50, 60, 134, 303  
Нафтолсульфокислоты 66  
Невский М. В. 135, 270, 303  
Неогаленовые препараты 284  
консервирование 285  
Непрерывный метод  
окисления толуола 84—87  
производства  
— анилина 113  
— бензальдегида 84—87  
— метилового эфира бензолсульфо-  
кислоты 163, 164  
— фенола 54  
хлорирования 27  
Никель 109  
пирофорный 109, 110, 112  
скелетный 109  
Никотин 94  
Никотиновая кислота 93  
амид 133  
— получение 146  
Нитрат висмута основной 407  
Нитратор (рис. 21) 68  
Нитрид натрия 369  
Нитрит натрия 120, 128  
3-Нитро-4-аминоанизол 323  
o-Нитро-п-анизидин 323, 325, 327  
o-Нитроанизол 301  
п-Нитроанизол  
— производство 173, 174  
— схема производства (рис. 41) 175  
п-Нитроанилид 134  
п-Нитроанилин 134  
o-Нитро-п-ацетанизидин 323  
п-Нитроацетофенон 316  
o-Нитробензальдегид 78  
п-Нитробензальдегид 90  
o-Нитробензойная кислота 78  
п-Нитробензойная кислота 90, 134  
производство 90  
Нитробензол 6, 61, 62, 67, 180, 287,  
288  
восстановление 104, 105  
катализатор 27, 287  
нитрование 63  
окислитель 78, 180  
производство 68  
схема производства (рис. 22) 69  
Нитрование 61, 70, 309



- Нитрование  
механизм реакции 63  
бензола 68  
влияние заместителей 64  
нитрооксифениларсоновой кислоты 69, 390  
тепловой эффект 64  
условия проведения 64
- Нитроглицерин 62
- Нитрогруппа 19, 21, 61, 63, 314  
восстановление 98  
вытеснение  
— сульфогруппы 65, 66  
— хлором 19, 65  
ориентирующее влияние 63
- Нитрозирование 127, 128, 132, 266  
технология процесса 129
- Нитрозоантипирин 127, 260, 261, 266
- Нитрозогруппа 19, 21, 98
- n*-Нитрозодиметиланилин 54, 127, 325
- n*-Нитрозодиэтиланилин 54, 324
- Нитрозосоединения 127  
восстановление 97, 98, 108, 129
- n*-Нитрозофенол 109, 127
- n*-Нитрозофенолят 54, 108, 129, 131
- Нитроклетчатка 62, 208
- $\alpha$ -Нитронафталин 66
- 3-Нитро-4-оксифениларсоновая кислота  
69, 70, 386, 388, 391, 392, 401, 402  
производство 387—391  
схема производства (рис. 85) 389  
— синтеза 386
- Нитросмесь 67  
приготовление 70
- Нитросоединения 61  
восстановление 61, 97, 104, 106, 236, 393  
изомеризация 62, 73, 74  
окислительное действие 61, 77, 78, 180, 181, 305  
применение и свойства 62  
сульфирование 66  
техника безопасности 71
- o*-Нитротолуол 78
- n*-Нитротолуол 61, 90, 234—308, 337
- 2-Нитротолуол-4-сульфо кислота 23
- n*-Нитрофенетол 55, 106, 254, 308  
производство 173, 174
- 1-(*n*-Нитрофенил)-2-дихлорацетамин-1,3-пропандиол 314
- n*-Нитрофенол (как окислитель) 181, 304
- n*-Нитрохлорбензол 22, 55, 61, 67, 174, 253, 323
- Нитроэфир 235, 236  
схема производства (рис. 60) 237
- Нитрующая смесь 67, 70, 390
- Нитрующие средства 67, 68
- Новарсенол 397, 399 404—406  
производство 401
- Новиформ 408
- Новокаин 233  
получение 238—241  
схема производства (рис. 63) 239
- Нор 371
- Норсульфазол 371—376  
натрий 371, 376  
производство 372—376
- Огневзрывопоградиитель (рис. 24) 86
- Окисление 72  
азотистой кислотой 121  
азотной кислотой 79, 308  
альдегидной группы 88, 92  
внутримолекулярное 73—75  
гипохлоритом 16, 78, 201—203  
двуокисью марганца 76, 87  
иодоформа 296  
каталитическое 93  
кислородом воздуха 76, 93  
метильной группы 82, 88  
мышьяковой кислотой 77, 180  
нитробензолом 78, 180  
*n*-нитротолуола 90  
*o*-нитрофенолом 181, 304  
перманганатом 76, 77, 89, 92  
при хлорировании 80  
спиртовой группы 82, 89, 201  
с разрушением углеродного цикла 93—95  
толуола 82, 84, 87  
хлорала 203  
хлором 79, 135, 343  
хлороформа 201  
хромпиком 77, 91  
эфира 208
- Окислители 75
- Окислительно-восстановительная(ый)  
изомеризация 73, 74, 84, 127, 400  
процесс 72
- Окислительное (термическое) хлорирование 80—82, 341—343
- Окислы азота 64
- Окисляющее действие  
азотистой кислоты 121  
азотной кислоты 64  
мышьяковой кислоты 47, 48, 387  
нитросоединений 61, 77, 78  
хлора 79, 132
- Окись  
азота 64  
какодила 383  
серы 399  
углерода 221  
хлора 295  
этилена 238
- Оксалил 136
- 3-Окси-4-аминоарсеноксид 394
- o*-Оксибензойная кислота 187, 268
- n*-Оксибензойная кислота 188
- Оксибифенилы 59, 60
- Оксигруппа (гидроксил) 53  
алкилирование 172, 172, 175  
аминирование 112  
ацилирование (этерификация) 149, 155  
замещение 18, 112, 113  
ориентирующее влияние 19, 20  
этерификация 149, 155
- Оксисоединения 53, 63
- n*-Оксифениларсоновая кислота 70, 383, 386, 389, 390  
схема производства (рис. 84) 389
- Оксифенилдиазоний (хлористый) 387, 388
- 8-Оксихинолин 304, 305
- Олеум 42, 68  
зависимость температуры плавления от концентрации (рис. 14) 43



Омнипон 249  
Омыление (гидролиз)  
амидов кислот (ациламинов) 134  
ацилсульфаниламидов 145, 361  
глюкозидов 284  
иминогруппы 223  
нитрилов (циангруппы) 28, 152, 223  
сложных эфиров 18, 36, 62, 133, 149  
сульфаминовых кислот 39, 145  
сульфокислот 37  
Опий 242  
Оптическая изомерия 196, 281, 316  
Ориентация  
ацилированной аминогруппы 134  
заместителей 20  
— несовпадающая 50  
— совпадающая 70  
солеобразной аминогруппы 134  
Ортокислоты 183  
Ортоуксусная кислота 183  
Ортоформ 233  
Ортощавелевая кислота 220  
Ортоэфиры  
уксусный 182, 183  
щавелевый 221  
Осажденная двуокись марганца 76,  
77, 89  
Осарсол 385, 391  
производство 391  
схема производства (рис. 86) 393  
— синтеза 386  
Острымысленский И. И. 394  
Отдел технического контроля (ОТК)  
195  
Отравление катализатора 347  
  
Павлов И. П. 199  
Павлов Л. Н. 339  
Пантопон 249  
Папаверин 243, 247  
строение 248  
хлористоводородный 249  
Парацельс 192  
Пенициллин 314  
Переацилирование 142  
«Перегретая» вода 58, 189  
Перегруппировки 178, 188, 189  
вагнеровская 283  
Перекись  
бензоила 2  
водорода 153, 208  
диоксэтила 208  
этила 208  
Перехлорирование 26, 278  
Перезтерификация 153, 154, 324  
Периодическая система элементов Мен-  
делеева 193, 382  
Перманганат калия 77  
β-Пиколлин 94  
Пикриновая кислота (тринитрофенол) 62  
α-Пинен 280, 283  
Пиперидин 232  
Пиразол 177, 254  
5-Пиразотон 254  
производные 254  
Пирамидон 253, 255, 260, 267, 268  
производство 264—268  
схема очистки (рис. 66) 267

Пирамидон  
схема производства (рис. 65) 266  
— синтеза 260  
фабрикат 267, 268  
Пиридин 146  
абсолютный 379  
β-Пиридиндикарбоновая кислота 94  
Пиримидин 272  
Пирокатехин 125  
Пироллиз  
ацетона 139  
нефти 200  
Пироксерия кислота 42  
Пирофорный никель 169, 112  
Пирролидин 94, 232  
Плавильный  
автоклав (рис. 19) 58  
котел (рис. 18) 58  
Плазмохин 321  
Плазмонид 321, 322, 335  
производство 325—335  
— основания и соли 333  
— цепочки 329  
— ядра 325  
схема  
— производства (рис. 79) 333  
— — цепочки (рис. 78) 328  
— — ядра (рис. 77) 326  
— синтеза основания и соли 324, 325  
— — цепочки 324  
— — ядра 323  
Подвижность  
аминогруппы 54  
сульфогруппы 38  
Полинитропродукты 64, 65  
Полисульфокислоты 40, 41  
Полихлориды 25, 31  
Полуацеталь 206  
Полупродукты 5, 6  
Поляризующее влияние  
отрицательно заряженного замести-  
теля 24  
на разноименный заряд 24  
Постовский И. Я. 193, 353, 372  
Правило  
вхождения заместителей 19, 20  
Марковникова 17, 324  
Прегнин 415  
Преображенский Н. А. 193  
Прибор Курсанова (рис. 6) 27  
Принцип Ненского 135, 270, 303  
Присоединение по двойной связи  
водорода (гидрирование) 112, 339,  
348, 349  
галогена и галогеноводорода 13, 17,  
331  
Причинные лекарственные средства 194  
Прогестерон 414  
Промышленность  
анилино-красочная 192, 301  
антибиотиков 314  
химико-фармацевтическая 191, 192,  
193  
Пропионат диэтилстильбэстрола  
Противомаларийные средства 319  
Процессуальная схема производства 7  
— — ацетиминобензолсульфохлорида  
(рис. 1) 8



- Пурин 272  
 Пуриновые алкалоиды 272, 286  
 Пыль чайная 273, 274  
 Пятибромистый фосфор 15  
 Пятиокись ванадия 93  
 Пятихлористый фосфор 15
- Растворимый  
   белый стрептоцид 354  
   красный стрептоцид 356  
   норсульфазол 371  
   сульфацил 364
- Растительное сырье 191
- Рацематы (рацемические соединения)  
   196, 281, 316
- Реактив Нестлера 210
- Реакции  
   замещения 17  
   обменного разложения 50  
   присоединения 17
- Реальгар 382
- Редуктивное аминирование  
   диэтиламино-4-пентапона 111, 339, 349  
   кетогруппы 97, 112
- Редуктор для получения анилина  
   (рис. 28) 105
- Резорцин 57, 60
- Риванол 55, 113, 186, 294, 306  
   лактат 306, 314  
   основание 306, 313  
   получение 307—314  
   схема производства (рис. 76) 315  
   — синтеза 307
- Роданистый аммоний 33, 292
- Родионов В. М. 193, 250
- Ронгалит 399, 400, 401, 404
- Ротаметр (рис. 9) 31
- Ртутно-салициловые препараты 286, 290
- Ртуть  
   ангидросоль 291  
   каталитическое действие 38  
   уксуснокислая 293
- Рубцов М. В. 193, 353, 356
- Рюмшин П. Ф. 394
- Салицилоацетилсалициловая кислота  
   (асцесал) 271
- Салициловая кислота 178, 268, 270  
   метилловый эфир 269  
   производство 187  
   соль  
   — натриевая 269, 273  
   — ртутная 290  
   сублимированная 270  
   схема производства (рис. 45) 190  
   фениловый эфир (салол) 303
- Салицилосалициловая кислота (дипло-  
   саль) 271
- Салол 269, 270, 292, 294, 303, 304
- Сальварсан 290, 397, 398  
   основание 401, 402, 403, 404  
   полимерная форма 398  
   сульфат 404  
   — схема производства (рис. 87) 400  
   — схема синтеза 402  
   фенолят 393, 404
- Свет (каталитическое действие) 24, 26, 27, 372
- Селективность действия 194
- Сердечные глюкозиды 243, 272, 284
- Серная кислота  
   аккумуляторная 50, 204  
   значение в нитросмеси 67  
   как водоотнимающее средство 150  
   — катализатор 39, 150  
   контактная 209  
   сорта 42  
   эфиры 36, 161, 162
- Сернистая кислота 395, 402  
   соли 103, 261  
   фениловый эфир 36
- Сернистоокислый натрий (сульфит) 103, 261
- Сернистый газ (сернистый ангидрид)  
   124, 210, 257, 267, 391
- Сернистый натрий 101, 106, 129, 254
- Серноокислый марганец 88
- Серный ангидрид 42
- «Серный» эфир 172, 208
- Сильван (2-метилфуран) 339
- Симптоматические средства 194, 252, 294
- Син-анти-изомерия 119
- Син-диазогидрат 119
- Син-диазотат 119
- Синтомицин 294, 314—318  
   схема синтеза 317, 318
- Синэстрол 415
- Скелетный никель 109
- Скипидар 281
- Сложные эфиры  
   гидролиз (омыление) 36; 133, 159  
   типы реакций 153, 154  
   циклические (лактоны) 248, 288
- Соварсен 394, 397  
   производство 395—397  
   схема синтеза 395
- Советский грамицидин 314
- Совкаин 233
- Соли  
   аминов 100  
   — строение 101  
   диазония 117  
   — строение 118  
   — восстановление 119, 123
- Соляная кислота 14
- Спирт (этиловый)  
   абсолютный 217, 378  
   ректификат 209
- Средний эфир серной кислоты  
   метилловый 36, 160, 162  
   этиловый 160
- Стабилизация  
   ациларилсульфохлоридов 359, 360  
   хлороформа 201, 205  
   эфира 208
- Стадия производства 7
- Стандартная единица действия (ЕД)  
   285
- Стероиды 243
- Стибамин 406
- Стибацетия 406
- Стибозан 407
- Стильбен 415



Стиптицин 249  
Стирол 316  
Стрептоид  
    Белый 359  
    — растворимый (сульфамид № 30) 354  
    красный 356  
    — растворимый 356  
Струков И. Т. 323  
Сублимация 190  
Сульгин 355  
Сульфалицин 356  
Сульфадимезин 355, 376 — 381  
    схема производства (рис. 83) 380  
Сульфазин 355  
Сульфазол 135, 355  
Сульфамид № 30 354  
Сульфамидодининоазобензолхлоргидрат (кр. стрептоид) 356  
Сульфаминоантипирин 262  
Сульфаминовая кислота  
    алкилирование 170, 171  
    гидролиз (омыление) 39, 145  
    динатриевая соль 39, 170  
    натриевая соль 103, 104, 262  
Сульфанил 136  
Сульфаниламид (белый стрептоид) 352, 353  
    схема омыления 361  
Сульфаниламидные препараты 135, 252  
    классификация 353—357  
    общая схема синтеза 357—359  
2-Сульфаниламидо-  
    4,6-диметилпиримидин (сульфадимезин) 376  
    пиридин (сульфидин) 368  
    тиазол (сульфатиазол) 371  
Сульфанилацетамид (сульфацил) 364  
Сульфанилид 39  
Сульфаниловая кислота 39, 383  
    амид 352  
4-Сульфанилсульфаниламид (дисульфан) 367  
Сульфат  
    п-аминофенола 109, 129, 386, 389  
    анилина 101  
    дiazония 125  
    натрия 57, 103  
    8-оксихинолина 304  
    сальварсана 404  
    фенилгидразина 257, 264, 265  
Сульфатиазол 371  
    натрий 371, 375, 376  
Сульфацил 354  
    натрий 354  
    — производство 364—367  
    — схема производства (рис. 80) 365  
    — схема синтеза 364  
Сульфид натрия 101  
Сульфидин 135, 255, 358  
    производство 364—370  
Сульфирование 35, 132  
    азеотропным методом 44, 51  
    анилина 39  
    антрахинона 38  
    бензола 48  
    — в парах 44  
    гваякола 50

Сульфирование  
    механизм реакции 37  
    нафталина 38, 40  
    нитросоединений 66  
    олеумом 43  
    при восстановлении 103, 104  
п-Сульфирования 41, 42, 44, 45  
Сульфлирующие средства 42  
Сульфит натрия 56, 103, 261, 262  
Сульфо 136  
Сульфогруппа 19, 21, 35  
    гидролиз (омыление) 37  
    вытеснение нитрогруппой 65  
    обмен на гидроксил 56  
    подвижность 38, 39  
Сульфокислот  
    амиды 36  
    галогеноангидриды 44, 46  
    гидролиз (омыление) 37  
    изомеризация 36  
    применение 37  
    соли 36  
    строение 36, 37  
    щелочное плавление 56, 57  
    эфиры 36, 159—162  
Сульфоксиловая кислота 391, 399  
    ангидрид 391  
Сульфомасса 8, 9  
Сульфонат  
    кальция 49  
    натрия 36, 48, 50  
Сульфонил 136  
    хлористый (хлорсульфоновая кислота) 43  
Сульфоны 35, 40, 46  
Сульфохлориды 45, 138  
    омыление 46, 358  
    стабилизация 359, 360  
Сульфуратор  
    для жидкого бензола (рис. 16) 48  
    для парообразного бензола (рис. 15) 44  
Сульфурил 35  
Сульцимид 355  
Сурьма 382, 406  
Сурьмин 407  
Схема производства  
    аминодиметилпиримидина (рис. 82) 377  
    анестезина технического (рис. 61) 237  
    п-анизидина (рис. 30) 107  
    анилина (рис. 29) 106  
    аспирина (рис. 67) 270  
    ацетаминобензолсульфохлорида (рис. 2) 10  
    ацетанилида (рис. 35) 144  
    ацетоуксусного эфира (рис. 43) 186  
    бензальдегида (рис. 23) 85  
    бензолсульфамида (рис. 71) 296  
    бензолсульфоната натрия (рис. 17) 49  
    бромурала (рис. 51) 214  
    веронала технического и очистки его (рис. 53) 219  
    диэтиламина (рис. 34) 130  
    диэтиламиноэтанола (рис. 62) 239  
    диэтилмалонового эфира (рис. 52) 217  
    изовалериановой кислоты (рис. 26) 90  
    кофеина технического (рис. 70) 279  
    красного стрептоцида (рис. 33) 122



#### Схема производства

- люминала технического (рис. 58) 228
  - чистого (рис. 59) 228
  - малонового эфира (рис. 37) 151
  - метиленбиссалициловой кислоты (рис. 42) 179
  - метилкофеина технического и очистки его (рис. 69) 277
  - метилксантина (рис. 68) 275
  - метилового эфира бензолсульфокислоты (непрерывного) (рис. 39) 164
  - — — (периодического) (рис. 38) 163
  - миарсенола (рис. 88) 406
  - n*-нитроанизола (рис. 41) 175
  - нитробензола (рис. 22) 69
  - нитрооксифениларсоновой кислоты (рис. 85) 389
  - новокаина технического и очистки его (рис. 63) 239
  - оксифениларсоновой кислоты (рис. 84) 389
  - осарсола (рис. 86) 393
  - пирамидона технического (рис. 65) 266
  - чистого (рис. 66) 267
  - плазмоцида (рис. 79) 333
  - риванола (рис. 76) 315
  - салициловой кислоты (рис. 45) 190
  - сульфадимезина (рис. 83) 380
  - сульфата сальварсана (рис. 87) 400
  - сульфацила натрия (рис. 80) 365
  - фенилмалонового эфира (рис. 56) 226
  - фенилметилпиразолона (рис. 64) 264
  - фенилуксусного эфира (рис. 55) 225
  - фенола (рис. 20) 59
  - фталевого ангидрида (рис. 27) 94
  - хлоралгидрата (рис. 48) 207
  - хлорамина Б (рис. 72) 297
  - хлорбензола (рис. 8) 30
  - хлорнитротолуола (рис. 11) 32
  - хлороформа медицинского и наркозного (рис. 47) 205
  - технического (рис. 46) 204
  - цепочки плазмоцида (рис. 78) 328
  - цианистого бензила (рис. 54) 224
  - этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты (рис. 60) 237
  - этилфенилмалонового эфира (рис. 57) 227
  - этоксидиаминоакридина (рис. 75) 315
  - этоксинитрохлоракиридина (рис. 74) 311
  - этоксифенилнитроантраниловой кислоты (рис. 73) 311
  - эфира медицинского (рис. 49) 209
  - наркозного (рис. 50) 211
  - ядра плазмоцида (рис. 77) 326
- Схема синтеза**
- акрихина 340
  - анестезина 234, 235, 301
  - антипирина 256
  - арсаниловой кислоты (атоксила) 384, 385
  - ацетопропилового спирта 339
  - белого стрептоцида 359, 363
  - бромурала 212, 213
  - веронала 216

#### Схема синтеза

- гваякола 301
- дисульфана 367
- кофеина 278
- люминала 223
- малонового эфира 151
- метилкофеина 275
- нитрооксифениларсоновой кислоты 386
- осарсола 386
- пирамидона 260
- плазмоцида 324, 325
- риванола 307
- синтомицина 317, 318
- соварсена 395
- сульфаниламидов 357—359
- сульфата сальварсана 401
- сульфацила натрия 364
- фенилмалонового эфира 220—222
- цепочки акрихина 339
- плазмоцида 324
- этилфенилмалонового эфира 222
- ядра акрихина 336
- плазмоцида 323

#### Схема установки для гидрирования (рис. 32) 111

#### Сырье 5, 6

#### Таутомерия 142

- амидов 142
- амино-иминная 143
- ацетилацетона 377
- ацетоуксусного эфира 183
- барбитуровой кислоты 215
- изатина 289
- кето-енольная 183, 215, 274, 259, 377
- мочевой кислоты 274
- син-анти 119
- тиомочевины 371
- фенилметилпиразолона 259
- фенилоксалилацетата 221
- цис-транс 119
- Тебаин 242, 243
- строение 246
- Текодин 246
- Теобромин 272, 273, 286
- Теория строения А. М. Бутлерова 193
- Теofilлин 272, 273, 278, 286, 288
- натриевая соль 274, 279, 288
- получение 286
- Терапевтическая широта 194, 199, 253, 353, 382, 383
- Термическое хлорирование 19, 23, 337, 341—343
- Терпены 280
- нахождение в природе 281
- Терпинен 280
- Тестостерон 412
- Тестостеронпропионат 413
- 1,3,7,8-Тетраметилксантин 273
- Тетрахлорметилкофеин 287
- Техника безопасности при работе с
- аминами 106
- водородом 110
- нитросоединениями 71
- олеумом, серной и хлорсульфоновой кислотами 43, 44
- хлорбензолом 32
- цианистыми соединениями 153



Технические условия (Т. У.) 195  
Технологический  
метод 7  
процесс 8, 9, 10  
Технология химико-фармацевтических  
препаратов 5, 191  
Тиокол 50, 302  
производство 50, 51, 52  
Тиомочевина 372  
получение 373  
таутомерия 371  
Тионил 35  
Тионилхлорид 15, 18  
Тиосульфат 101  
Типы реакций сложных эфиров 153  
Тищенко В. Е. 281  
Толуидины 48  
Толуол 21  
нитрование 61, 65, 67  
окисление 82—88  
сульфирование 44  
хлорирование 12, 26, 27, 28  
Толуолсульфокислоты 50, 60, 294  
n-Толуолсульфохлорид 296  
Тория окись 289  
«Тофи» 288  
Травление  
алюминий-никелевого сплава 109  
чугунной стружки 100  
Трепол 408  
Третичный атом азота 117, 262  
Трехбромистый фосфор 15  
Треххлористый  
мышьяк 127  
фосфор 15, 212, 303, 304  
Триалкилфениламмоний  
гидрат 168  
Триметиленхлорбромид 18, 324, 330, 331  
1,3,7-Триметилксантин (кофеин) 273  
Триметилфениламмоний  
гидрат 175, 250  
Тринитробензол 65  
Тринитротолуол 62, 65  
Тринитрофенол (пикриновая кислота)  
62, 65  
2,6,8-Триоксипурин (мочевая кислота)  
273—275  
Трихлоральдегид 201, 203  
Трихлорацетон 202, 203  
Трихлоркарбонильное соединение 202  
Трихлорметилкофеин 278, 279  
гидролиз 279, 287  
Трихлорполуацеталь 206  
Трихлоруксусная кислота 202  
Турбулева синь 225  
  
Углекислый газ (угольный ангидрид)  
187, 189, 378, 401, 404, 405  
Углекислый эфир гваякола (дуотал) 135,  
156, 302, 303  
Углеродные связи 177, 178  
Угольная кислота  
эфиры 135, 139, 178, 187  
соль 202  
Уксусная кислота 143  
соли 202, 203, 293  
эфиры 140, 201, 269

Уксусный  
альдегид 201, 206, 208, 210  
ангидрид 137, 270, 275, 325, 393  
Уравнения окислительных реакций  
73—75, 88  
Уренд(ы) 147, 211, 212  
α-бромизовалериановой кислоты  
(бромурал) 211—214  
Уретан 134, 212  
Уретилабензолсульфохлорид 380  
Урострептин 300  
Уротропин 294, 299, 300  
получение 299, 300  
строение 299  
Уротропинатофан 300  
Условные обозначения 9  
  
Фармакопейный Комитет 195  
Фармакопея 194  
Фармация 191  
Фенантрен 243  
Фенацетин 253, 256  
n-Фенетилия 106, 108, 254, 306, 308,  
309  
Фенил 158  
Фениламид  
серной кислоты 39  
уксусной кислоты 133  
o-Фениламинобензойная кислота 184  
Фенилантраниловая кислота 184  
Фениларсоновая кислота 383  
Фенилгидразин 124, 181, 256, 257, 258,  
265  
сульфат 124, 257, 265  
сульфонат натрия 124  
Фенилгидразинсульфаминовая кислота  
(натриевая соль) 123, 124,  
256, 265  
Фенилгидразон ацетоуксусного эфира  
181, 257, 258, 265  
Фенилглицерин 316  
Фенилдиазоний (соль) 117, 256  
m-Фенилендиамин 105, 122  
Фенилмалоновая кислота 219  
Фенилмалоновый эфир 221  
получение 226  
схема производства (рис. 56) 226  
— синтеза 220—222  
Фенилмасляная кислота 416  
1-Фенил-3-метилпиразолон-5 182, 254,  
255, 257, 258, 259  
десмотропные формы 259  
получение 141  
производство 265  
схема производства (рис. 64) 264  
1-Фенил-3-метил-5-этоксипиразол 182,  
258, 265  
Фениловый эфир  
азотистой кислоты 62  
мышьяковистой кислоты 36  
сернистой кислоты 36  
угольной кислоты 135  
Фенилоксалилацетат 141, 184, 221, 227  
натриевое производное 221  
Фенилпропантриол 316  
Фенилсалициловый эфир (салол) 270  
Фенилсульфаминовая кислота 39  
Фенилуглекислый натрий 188



Фенилуксусная кислота 28  
   амид 28  
   эфир 167, 220, 221  
   — производство 225  
   — схема производства (рис. 55) 225  
 Фенилуретиланы 139, 358  
 2-Фенил-4-хинолинкарбоновая кислота  
   (атофан) 288  
 Фенокси  
   группа 55, 113  
   — замещение 113, 114  
   соединение 6, 173, 312, 340, 350  
 Фенол  
   производство 59  
   схема производства (рис. 20) 59  
 Фенолсульфокислоты 38  
 Фенольный гидроксил  
   алкилирование 172  
   качественная реакция 268, 270,  
   301—304  
   этерификация 155  
 Фенолят 57, 58, 188, 268, 269  
   сальварсана 398, 406  
 Философский камень 191  
 Флорентийский сосуд (рис. 25) 86  
 Фолликулин 414  
 Формалин 405  
 Формальдегид 135, 299, 300, 399  
   конденсация 178  
   получение 300  
 Формальдегидбисульфит натрия 135,  
   399, 401  
 Формальдегидсульфоксилат натрия  
   397, 399, 400  
 Форманилид 138  
 Формил 136  
 Фосген 139, 201  
 Фосфор красный 16, 213, 330, 331  
 Фталазол 357  
 Фталевая кислота 357  
 Фталевый ангидрид  
   получение 93  
   схема производства (рис. 27) 94  
 Фуксин 48, 192, 387  
 Фурановый цикл 244  
  
 Хинин 192, 319, 320, 321  
 Хинная кора 192, 319, 320  
 Хинозол 294, 304, 305  
 Хинозолят (натрия) 305  
 Хинолин 177, 286  
   — образование 179  
 4-Хинолинкарбоновая (цинхониновая)  
   кислота 288  
 Хинуклидин 320  
 Хлор  
   активный 16, 295, 296  
   в боковой цепи 12, 26—29  
   в ядре 12, 17, 24—26  
   замещение  
   — алкоксигруппой 54, 55, 308, 337  
   — аминогруппой 112, 113, 169, 363  
   — гидроксильной 29, 53  
   — феноксигруппой 55, 56, 113, 114,  
   163, 307, 340  
   — циангруппой 28, 151, 220  
   молекулярный 13, 22  
   окислитель 79, 132

Хлор  
   окись 295  
   подвижный 54  
 9-Хлоракридин 169, 185, 186  
 Хлорал 201, 206  
   гидратация 206  
 Хлоралгидрат 206  
   получение 206, 207  
   схема производства (рис. 48) 207  
 Хлорамины (Б и Т) 294, 295  
   получение 296, 297  
   схема производства (рис. 72) 297  
 Хлоральдегид 371, 372  
 Хлорамфеникол 314  
 Хлорангидриды (кислот) 13  
   ароматических сульфокислот 45, 138  
   ацетилсульфаниловой 358  
   ацилирующее действие 137  
   ацилсульфаниловой 138, 357, 358  
   — стабилизированный 359, 374  
   бензойной 13  
   α-бромизовалериановой 17, 213  
   — производство 213  
   дихлорбензойной 82  
   изовалериановой 213  
   карбометоксисульфаниловой 358  
   карбэтоксисульфаниловой 358  
   сернистой 15  
   уксусной 13  
   фосфористой 15  
   фосфорной 15  
   фенилантраниловой 184  
   этоксифенилнитроантраниловой 309  
 Хлорангидрирующие средства 15, 138,  
   146, 155  
 Хлорат 202  
 Хлоратор  
   для бензола (рис. 7) 30  
   для нитротолуола (рис. 10) 31  
 Хлорацетон 373  
 Хлорбензол 24, 25  
   нитрование 24, 67  
   производство 29—32  
   схема производства (рис. 8) 30  
   токсичность 32  
   условия образования 25  
 о-Хлорбензойная кислота 184  
 п-Хлорбензолсульфамид 113, 363  
 п-Хлорбензолсульфокислота 363  
 1-Хлор-3-бромпропан 18  
 Хлорирование  
   в боковую цепь 26, 29  
   в ядро 24—26  
   катализаторы 24, 27  
   механизм процесса 22  
   тепловой эффект 24  
   термическое 19, 23, 80—82, 337, 241,  
   242  
 Хлорированный спирт 372, 373  
 Хлорирующие средства 13  
 Хлористый  
   алкил 13  
   аллил 18, 154, 292, 324, 330  
   ацетил 13, 138  
   бензил 13, 28, 159, 220  
   бензилиден 29  
   бензоил 13, 138  
   винил 17



## Хлористый

- водород 14, 201
- диазоний 117, 123, 126
  - получение 160
- нитрозил 82
- n*-оксибензидиазоний 389
- сульфонил 43
- тионил 15
- фенилдиазоний 256, 265
- этил 13, 200, 201
- Хлорная известь 16, 78, 225
- 2-Хлор-4 нитробензойная кислота 79, 303, 307, 309
- 2-Хлор-4-нитротолуол 23, 70, 80, 307, 308, 311
  - производство 32
  - схема производства (рис. 11) 32
- Хлорноватистая кислота 19, 295
- ангидрид 295
- Хлорное железо
  - катализатор хлорирования 24
  - реактив на фенольный гидроксил 268, 270, 301—304
- Хлорокись фосфора 15, 138, 146, 303, 304, 315
- Хлоромидетин 314, 315, 316
- Хлороформ 201, 274, 285
  - очистка 204
  - производство 203
  - стабилизация (консервирование) 201, 205
  - схема производства
    - медицинского и наркозного (рис. 47) 205
    - технического (рис. 46) 204
- Хлорпроизводные 13
- $\alpha$ -Хлорпропилен 17
- Хлорсулфирование 44, 45, 296, 357, 360
- Хлорсульфоновая кислота 43, 44, 45
- n*-Хлортолуол 12, 28
- Хлоругольные эфиры 138, 143, 212
  - получение 139
- Хлоруксусная кислота 13, 151, 292
- n*-Хлорфенилизопропилбигуанид (бигу-маль) 322
- Хлорэтон 285
- Холестерин 413
- Холодное восстановление 256, 261, 265
- Хромофорная группа 118
- Хромпик 77, 89, 90, 91, 235

## Цепочка

- акрихина 322
  - производство 347—349
  - схема синтеза 339
- плазмохина 321
- плазмонид 322
  - производство 329—332
  - схема производства (рис. 78) 329
  - — синтеза 324
- синтомицина 314
- Цианамид 148, 223, 355, 373
  - кальция 223
- Цианацетат натрия 151, 152, 153
- Циангруппа 223
- Циангуанидин 148, 223

## Цианистый

- бензил 28, 220
  - получение 224
  - схема производства (рис. 54) 224
- медь 125
- натрий 151, 220, 224, 225
  - обезвреживание остатков 225
  - техника безопасности 153

## Циклизация

- метоксибензидиохлорантралиловой кис-лоты 333, 337, 345
- фенилантралиловой кислоты 185
- фенилгидразола 258, 265
- этоксифенилнитроантралиловой кис-лоты 306, 308, 311

## Циклический

- амид (лактам) 288
- диурет 147, 215
- сложный эфир (лактон) 248, 288
- Циклопентангидрофосфит 284, 411
- Цивхониновая кислота 188
- Цистерна для хлора (рис. 4) 14
- Цис-транс-изомерия 119
- Цитрат натрия 394

## Чайная пыль 273, 274

## Челинцев Г. В. 193

## Четвертичные аммониевые

- основания 168
- соединения 168, 171, 175

## Чичибабин А. Е. 368

## Чугунные стружки 100

## Шапошников Д. А. 250

## Шизонты 319

## Шлам 100, 238

## Щавелевая кислота 221, 222

## этиловый эфир 221

## — получение 226

## Щелочное плавление 56, 57

## Эйхман Р. К. 58

## Экгонин 232

## Экстракция

- анестезина 238
- антипирина 260
- кофеина 274, 280

## Электролиты 99, 100, 104

## Эндокринные препараты 410

## Эрлих П. 394

## Эстрадиол 414

## Эстран 414

## Эстриол 414

## Эстрон 414

## Этанол 238, 241

## Этерификация гидроксила

- кислотного 156
- спиртового 135, 149, 150
- фенольного 135, 155

## Этилат натрия 218, 225, 227

## получение 217

## Этилацетат 182

## абсолютный 187

## Этилен 17, 200

## присоединение

- галогена 13, 17
- галогеноводорода 13, 17
- хлористый (дихлорэтан) 17

## Этиленгликоль 239



Этиленхлоргидрин 238  
Этилирование 158  
Этилморфин 245, 246  
Этилмалоновый эфир 158  
Этиловый спирт  
— абсолютный 217, 378  
— ректификат 209  
эфир  
— л-аминобензойной кислоты 135, 233  
— бензолсульфокислоты 160  
— диэтилмалоновой кислоты 148  
— малоновой кислоты (малоновый эфир) 135, 151  
— морфина 245  
— л-нитробензойной кислоты (нитроэфир) 134, 150, 235, 236  
— — схема производства (рис. 60) 237  
— угольной кислоты 201  
— фенилмалоновой 167, 220, 227  
— фенилуксусной кислоты 167, 220, 225  
— — схема производства (рис. 55) 225  
— щавелевой кислоты 150, 221, 226  
— этилфенилмалоновой кислоты 167, 222  
— — схема производства (рис. 57) 227  
Этилсерная кислота 159, 172, 209  
Этилсернокислый натрий 159  
Этилуретан 212  
Этилфенилбарбитуровая кислота 149, 218  
получение 227  
схема производства (рис. 58) 228  
Этилфенилмалоновая кислота 219  
Этилфенилмалоновый эфир 167, 222  
получение 227  
схема производства (рис. 57) 227  
— синтеза 222  
Этилфенилуретилан 139, 358  
Этинилтестостерон 415  
Этоксияцетанилид 253  
Этоксигруппа 54  
2-Этокси-6,-9-диаминакридин 306, 313  
схема производства (рис. 75) 315  
2-Этокси-6-нитро-9-акридон 306, 313  
2-Этокси-6-нитро-9-аминоакридин 306, 312

4-Этокси-4-нитродифениламин-орто-карбоновая кислота 306  
2-Этокси-6-нитро-9-феноксакридин 56, 113, 306  
2-Этокси-6-нитро-9-хлоракридин 306, 310, 312  
схема производства (рис. 74) 311  
Этоксифенилнитроантраниловая кислота 306, 307, 309, 311  
схема производства (рис. 73) 311  
Эукаин 232  
Эукодал 246  
Эфир  
диэтиловый (серный) 172, 208  
медицинский 209  
— производство 172, 209, 210  
— схема производства (рис. 49) 209  
наркозный 208  
— производство 210  
— схема производства (рис. 50) 211  
Эфиризатор (рис. 40) 173  
Эфиры кислот  
азотистой 62, 74  
азотной 62  
л-аминобензойной 135, 233  
ацетоуксусной 141, 177, 184, 186  
бензолсульфо 36, 160  
дихлоруксусной 318  
диэтилмалоновой 148  
изовалериановой 212  
малоновой 135, 151  
муравьиной 150, 154, 282, 324  
л-нитробензойной 134, 150, 235, 236  
сернистой 36, 56, 74  
серной 36, 159, 160  
угольной 139, 146, 156, 201  
фенилмалоновой 167, 220, 227  
фенилуксусной 167, 220, 225  
хлоругольной 138  
щавелевой 221, 226  
этилфенилмалоновой 167, 222, 227

Ядро  
акрихина 336  
— производство 341—347  
— схема синтеза 336—338  
плазмоцида 323  
— производство 325—329  
— схема производства (рис. 77) 326  
— схема синтеза 323  
синтомицина 314

Предисловие

Общие те

Введение

§ 1. Технология

§ 2. Технологичес

§ 3. Методы получе

Вопросы для повт

Глава I. Галогенир

§ 1. Галогенирован

§ 2. Хлорирующие

§ 3. Реакции галог

§ 4. Правило вхожд

§ 5. Хлорирование

§ 6. Хлорирование

§ 7. Производство х

§ 8. Производство х

Вопросы для повт

Глава II. Сульфиро

§ 1. Сульфирование

§ 2. Свойства сульф

§ 3. Механизм проц

§ 4. Подвижность с

§ 5. Полисульфокис

§ 6. Влияние конне

§ 7. Сульфирование

§ 8. Хлорсульфиро

§ 9. Арсенирование

§ 10. Производство

§ 11. Производство

Вопросы для повт

Глава III. Гидро

§ 1. Методы введе

§ 2. Замена хлора

§ 3. Замена сульфог

§ 4. Условия прове



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Часть первая	
Общие технологические методы производства полупродуктов	
Введение . . . . .	5
§ 1. Технология химико-фармацевтических препаратов и полупродуктов . . . . .	5
§ 2. Технологический метод, процессуальная и аппаратурная схемы производства . . . . .	7
§ 3. Методы получения полупродуктов . . . . .	10
Вопросы для повторения . . . . .	11
Глава I. Галогенирование . . . . .	12
§ 1. Галогенирование и галогенопроизводные . . . . .	12
§ 2. Хлорирующие и бромлирующие средства . . . . .	13
§ 3. Реакции галогенирования . . . . .	17
§ 4. Правило вхождения заместителей . . . . .	19
§ 5. Хлорирование в ядро . . . . .	24
§ 6. Хлорирование в боковую цепь . . . . .	26
§ 7. Производство хлорбензола . . . . .	29
§ 8. Производство хлорнитротолуола . . . . .	32
Вопросы для повторения . . . . .	34
Глава II. Сульфирование . . . . .	35
§ 1. Сульфирование и сульфокислоты . . . . .	35
§ 2. Свойства сульфокислот . . . . .	36
§ 3. Механизм процесса сульфирования и гидролиза сульфокислот . . . . .	37
§ 4. Подвижность сульфогруппы . . . . .	38
§ 5. Полисульфокислоты и сульфоны . . . . .	40
§ 6. Влияние концентрации серной кислоты на процесс сульфирования и понятие о $\pi$ сульфировании . . . . .	41
§ 7. Сульфирующие средства и их применение . . . . .	42
§ 8. Хлорсульфирование и условия его проведения . . . . .	44
§ 9. Арсенирование как процесс, аналогичный сульфированию . . . . .	46
§ 10. Производство бензолсульфоната натрия . . . . .	48
§ 11. Производство гваяколсульфоната калия (тиоксола) . . . . .	50
Вопросы для повторения . . . . .	52
Глава III. Гидроксилирование . . . . .	53
§ 1. Методы введения оксигруппы в ароматические соединения . . . . .	53
§ 2. Замена хлора гидроксилом . . . . .	54
§ 3. Замена сульфогруппы гидроксилом . . . . .	56
§ 4. Условия проведения щелочного плавления сульфокислот . . . . .	57



§ 5. Производство фенола . . . . .	59
Вопросы для повторения . . . . .	60
<b>Глава IV. Нитрование</b> . . . . .	61
§ 1. Нитрование и нитросоединения . . . . .	61
§ 2. Строение, применение и свойства нитросоединений . . . . .	62
§ 3. Механизм процесса нитрования и окислительного действия азотной кислоты . . . . .	62
§ 4. Условия проведения процесса нитрования . . . . .	64
§ 5. Нитросмесь и значение серной кислоты при нитровании . . . . .	67
§ 6. Приготовление нитрующих смесей . . . . .	67
§ 7. Производство нитробензола . . . . .	68
§ 8. Производство нитрооксифениларсоновой кислоты . . . . .	69
Вопросы для повторения . . . . .	71
<b>Глава V. Окисление</b> . . . . .	72
§ 1. Понятие об окислительно-восстановительных процессах . . . . .	72
§ 2. Составление уравнений окислительных реакций . . . . .	73
§ 3. Окислители . . . . .	75
§ 4. Окисление метильной и спиртовой группы в альдегидную и карбоксильную . . . . .	82
§ 5. Получение альдегидов . . . . .	83
§ 6. Производство бензальдегида контактным окислением толуола кислородом воздуха . . . . .	84
§ 7. Производство бензальдегида окислением толуола двуокисью марганца . . . . .	87
§ 8. Получение карбоновых кислот . . . . .	88
§ 9. Производство изовалериановой кислоты . . . . .	88
§ 10. Производство пара-нитробензойной кислоты . . . . .	90
§ 11. Окислительные процессы с разрушением циклического скелета вещества . . . . .	93
Вопросы для повторения . . . . .	95
<b>Глава VI. Восстановление</b> . . . . .	97
§ 1. Восстановление как метод получения аминов . . . . .	97
§ 2. Восстановители и методы восстановления . . . . .	98
§ 3. Производство анилина из нитробензола . . . . .	104
§ 4. Производство пара-анилидина . . . . .	106
§ 5. Производство пара-аминофенола . . . . .	108
§ 6. Каталитическое гидрирование молекулярным водородом . . . . .	109
§ 7. Гидрирование с одновременным аминированием . . . . .	111
§ 8. Аминирование хлор- и оксипроизводных . . . . .	112
Вопросы для повторения . . . . .	114
<b>Глава VII. Диазотирование и нитрозирование</b> . . . . .	116
§ 1. Диазотирование, действие азотистой кислоты на амины, строение солей диазония . . . . .	116
§ 2. Свойства диазосоединений . . . . .	118
§ 3. Технологическое оформление процесса диазотирования . . . . .	120
§ 4. Реакция азосочетания . . . . .	121
§ 5. Восстановление солей диазония . . . . .	123
§ 6. Диазореакции с введением отрицательно заряженного заместителя . . . . .	124
§ 7. Диазореакции с введением положительно заряженного заместителя . . . . .	126
§ 8. Нитрозирование, нитрозосоединения, их свойства и применение . . . . .	127
§ 9. Производство диэтиламина . . . . .	129
Вопросы для повторения . . . . .	131
<b>Глава VIII. Ацилирование</b> . . . . .	132
§ 1. Ацилирование и этерификация . . . . .	132

§ 2. Механизм г
§ 3. Применение
§ 4. Ацилирование
§ 5. Ацилирование
§ 6. Ацилирование
§ 7. Циклические
§ 8. Бензальдегид
§ 9. Этерификация
§ 10. Производство
§ 11. Типы реакций
§ 12. Этерификация
Вопросы для повторения

<b>Глава IX. Алкилирование</b>
§ 1. Алкилирование
§ 2. Продукты ал
§ 3. Алкилирующие
§ 4. Галогеноалки
§ 5. Алкилсерные
§ 6. Метилловый э
§ 7. Алкилирование
§ 8. Алкилирование
§ 9. Производство
§ 10. Получение м
§ 11. Метилирование
§ 12. Алкилирование
§ 13. Алкилирование
§ 14. Производство
§ 15. Алкилирование
Вопросы для повторения

<b>Глава X. Конденсация</b>
§ 1. Конденсация
§ 2. Перегруппиро
§ 3. Конденсирую
§ 4. Примеры реак
§ 5. Производство
§ 6. Производство
Вопросы для повторения

<b>Введение</b>	<b>Техни</b>
§ 1. Краткий истор	
§ 2. Характер дейс	
§ 3. Связь между	
§ 4. Классификация	
Вопросы для повторения	
<b>Глава I. Наркотиче</b>	
§ 1. Действие нарк	



§ 2. Механизм процесса ацилирования и классификация ацилированных продуктов . . . . .	132
§ 3. Применение процессов ацилирования и этерификации . . . . .	134
§ 4. Ацилирующие средства . . . . .	136
§ 5. Ацилирование углеводородного радикала . . . . .	141
§ 6. Ацилирование аминогруппы . . . . .	141
§ 7. Циклические уреиды. Получение производных барбитуровой кислоты . . . . .	147
§ 8. Бензилиденовая защита аминогруппы . . . . .	149
§ 9. Этерификация спиртового гидроксила . . . . .	149
§ 10. Производство малонового эфира . . . . .	151
§ 11. Типы реакций сложных эфиров . . . . .	153
§ 12. Этерификация фенольного гидроксила . . . . .	155
Вопросы для повторения . . . . .	157
<b>Глава IX. Алкилирование . . . . .</b>	<b>158</b>
§ 1. Алкилирование и арилирование . . . . .	158
§ 2. Продукты алкилирования . . . . .	158
§ 3. Алкилирующие средства . . . . .	159
§ 4. Галогеноалкилы, их свойства и получение . . . . .	160
§ 5. Алкилсерные кислоты и диалкилсульфаты . . . . .	161
§ 6. Метилловый эфир бензолсульфокислоты и его производство . . . . .	162
§ 7. Алкилирование углеводородного радикала. Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты . . . . .	164
§ 8. Алкилирование аминогруппы . . . . .	167
§ 9. Производство диметил- и диэтиланилинов . . . . .	169
§ 10. Получение моноалкиламинов . . . . .	170
§ 11. Метилирование формальдегидом с муравьиной кислотой . . . . .	171
§ 12. Алкилирование спиртового гидроксила . . . . .	172
§ 13. Алкилирование фенольного гидроксила . . . . .	172
§ 14. Производство пара-нитроанизола и пара-нитрофенетол . . . . .	173
§ 15. Алкилирование фенольного гидроксила в присутствии аминогруппы . . . . .	175
Вопросы для повторения . . . . .	176
<b>Глава X. Конденсации и перегруппировки . . . . .</b>	<b>177</b>
§ 1. Конденсации . . . . .	177
§ 2. Перегруппировки . . . . .	178
§ 3. Конденсирующие средства . . . . .	178
§ 4. Примеры реакций конденсаций . . . . .	186
§ 5. Производство ацетоуксусного эфира . . . . .	187
§ 6. Производство салициловой кислоты . . . . .	190
Вопросы для повторения . . . . .	190

## Часть вторая

### Технология синтетических лекарственных препаратов

<b>Введение . . . . .</b>	<b>191</b>
§ 1. Краткий исторический очерк развития химико-фармацевтической промышленности . . . . .	191
§ 2. Характер действия лекарственных веществ на организм . . . . .	193
§ 3. Связь между действием лекарственных соединений и их строением . . . . .	195
§ 4. Классификация синтетических лекарственных препаратов . . . . .	196
Вопросы для повторения . . . . .	197
<b>Глава I. Наркотические и снотворные средства . . . . .</b>	<b>199</b>
§ 1. Действие наркотических и снотворных средств . . . . .	439



§ 2. Хлористый этил и его получение . . . . .	200
§ 3. Хлороформ и его получение . . . . .	201
§ 4. Производство медицинского хлороформа . . . . .	203
§ 5. Хлоралгидрат и его получение . . . . .	206
§ 6. Диэтиловый эфир и его получение . . . . .	207
§ 7. Производство медицинского и наркозного эфира . . . . .	209
§ 8. Уреиды. Бромурал и его получение . . . . .	211
§ 9. Производство бромурала . . . . .	213
§ 10. Производные барбитуровой кислоты . . . . .	215
§ 11. Веронал и его получение . . . . .	215
§ 12. Производство веронала . . . . .	217
§ 13. Люминал и его получение . . . . .	218
§ 14. Производство люминала . . . . .	224
Вопросы для повторения . . . . .	229
<b>Глава II. Местноанестезирующие средства . . . . .</b>	<b>231</b>
§ 1. Действие местных анестетиков . . . . .	231
§ 2. Кокаин и его заменители . . . . .	231
§ 3. Анестезин и его получение . . . . .	233
§ 4. Новокаин и его получение . . . . .	238
Вопросы для повторения . . . . .	241
<b>Глава III. Аналгетические средства . . . . .</b>	<b>242</b>
§ 1. Действие аналгетиков . . . . .	242
§ 2. Морфин и другие алкалоиды опия . . . . .	242
§ 3. Строение и свойства алкалоидов группы морфина . . . . .	243
§ 4. Строение и свойства алкалоидов группы папаверина . . . . .	247
§ 5. Препараты, получаемые из опийных алкалоидов . . . . .	249
§ 6. Получение синтетического кодеина . . . . .	250
Вопросы для повторения . . . . .	251
<b>Глава IV. Антипиретические средства . . . . .</b>	<b>252</b>
§ 1. Действие антипиретиков . . . . .	252
§ 2. Антифебрин и его получение . . . . .	253
§ 3. Фенацетин и его получение . . . . .	253
§ 4. Производные фенилметилпиразолона . . . . .	254
§ 5. Антипирин и его получение . . . . .	255
§ 6. Пирамидон и его получение . . . . .	260
§ 7. Производство пирамидона . . . . .	264
§ 8. Салициловая кислота и ее производные . . . . .	268
§ 9. Аспирин и его получение . . . . .	269
Вопросы для повторения . . . . .	271
<b>Глава V. Возбуждающие и сердечные средства . . . . .</b>	<b>272</b>
§ 1. Действие возбуждающих средств . . . . .	272
§ 2. Кофени и другие алкалоиды пуриновой группы . . . . .	272
§ 3. Производство метилкофеина . . . . .	274
§ 4. Производство кофеина . . . . .	278
§ 5. Камфора и ее получение . . . . .	280
§ 6. Сердечные гликозиды . . . . .	284
Вопросы для повторения . . . . .	285
<b>Глава VI. Диуретические и противоподграгические средства . . . . .</b>	<b>286</b>
§ 1. Связь между действием мочегонных и противоподграгических средств . . . . .	286
§ 2. Теофиллин и его получение . . . . .	286
§ 3. Атофан и его получение . . . . .	288



§ 4. Производство атофана . . . . .	290
§ 5. Ртутно-салициловые препараты . . . . .	290
Вопросы для повторения . . . . .	293
<b>Глава VII. Антисептические и дезинфекционные средства . . . . .</b>	<b>294</b>
§ 1. Характер антисептического и дезинфекционного действия . . . . .	294
§ 2. Хлорамины и их получение . . . . .	294
§ 3. Иодоформ и его получение . . . . .	297
§ 4. Уротропин и его получение . . . . .	299
§ 5. Гваяколовые препараты и их получение . . . . .	300
§ 6. Салол, бензонафтол и их получение . . . . .	303
§ 7. Хинозол и его получение . . . . .	304
§ 8. Риванол и его получение . . . . .	306
§ 9. Синтомицин и схема его синтеза . . . . .	314
Вопросы для повторения . . . . .	318
<b>Глава VIII. Противомаларийные средства . . . . .</b>	<b>319</b>
§ 1. Действие противомаларийных средств . . . . .	319
§ 2. Хинин и его синтетические заменители . . . . .	319
§ 3. Плазмоцид и его получение . . . . .	322
§ 4. Производство плазмоцида . . . . .	325
§ 5. Акрихин и его получение . . . . .	335
§ 6. Производство акрихина . . . . .	340
Вопросы для повторения . . . . .	351
<b>Глава IX. Сульфаниламидные препараты . . . . .</b>	<b>352</b>
§ 1. Строение и общие свойства сульфаниламидов . . . . .	352
§ 2. Классификация сульфаниламидных препаратов . . . . .	354
§ 3. Общая схема синтеза сульфаниламидных препаратов . . . . .	357
§ 4. Белый стрептоцид и его производство . . . . .	359
§ 5. Сульфацил и его производство . . . . .	364
§ 6. Дисульфан и его производство . . . . .	367
§ 7. Сульфидин и его производство . . . . .	368
§ 8. Норсульфазол и его производство . . . . .	371
§ 9. Сульфадимезин и его производство . . . . .	376
Вопросы для повторения . . . . .	381
<b>Глава X. Препараты, содержащие мышьяк, сурьму и висмут . . . . .</b>	<b>382</b>
§ 1. Действие препаратов, содержащих мышьяк, сурьму и висмут . . . . .	382
§ 2. Соединения мышьяка и их лечебное применение . . . . .	382
§ 3. Ароматические соединения пятивалентного мышьяка . . . . .	383
§ 4. Производство атоксила . . . . .	386
§ 5. Производство нитрооксифениларсоновой кислоты . . . . .	387
§ 6. Производство осарсола . . . . .	391
§ 7. Ароматические соединения трехвалентного мышьяка . . . . .	394
§ 8. Производные арсенобензола . . . . .	397
§ 9. Производные миарсенола и новарсенола . . . . .	401
§ 10. Производные сурьмы . . . . .	406
§ 11. Производные висмута . . . . .	407
Вопросы для повторения . . . . .	409
<b>Глава XI. Гормоны и их синтетические аналоги . . . . .</b>	<b>410</b>
§ 1. Гормоны и их значение . . . . .	410
§ 2. Стероидные гормоны и их применение . . . . .	411
§ 3. Мужские половые гормоны . . . . .	412
	441



§ 4. Женские половые гормоны . . . . .	413
§ 5. Синтетические заменители эстрогенных гормонов . . . . .	415
§ 6. Гормоны коры надпочечников . . . . .	416
Вопросы для повторения . . . . .	417
Литература к первой и ко второй частям . . . . .	417
Алфавитный указатель . . . . .	418



Редактор *М. Н. Кувшинский*  
Технический редактор *Е. Н. Боброва*  
Корректор *О. А. Лосой*  
Переплет художника *С. Н. Новоского*

---

Сдано в набор 30/XI 1953 г. Подписано  
к печати 10/IV 1954 г. Формат бумаги  
70×108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>-13,88 бум. л. 38,02 печ. л. 36  
уч.-изд. л. Тираж 20 000 экз. Т-02939  
МУ-49

---

Медгиз, Москва, Петровка, 12.  
Заказ № 1383.  
16-я типография Союзполиграфпрома Глав-  
издата Министерства культуры СССР  
Москва, Трехпрудный пер., д. 9.  
Цена 7 р. 20 к. Переплет 1 руб.













дится. Большинство людей, мне кажется, пойдут учиться именно из личного интереса и с условием, что это будет без отрыва от основного вида деятельности.



**Алена Полянь**  
Основатель  
организации  
«Империя  
сильнейших  
ведьм»

По моим наблюдениям, услуга будет очень востребованной. Дело в том, что уже больше года идет обучение в моей школе. Я решила, что пора выходить на более широкий уровень. Цели дать широкую огласку в СМИ своему университету у меня не было. Я просто начала собирать для регистрации необходимые документы. Если говорить о том, все ли смогут овладеть искус-

ством магии, — нет. 99 процентов людей не расположены к ней. Как желающего мы будем рвать на наличие способностей. А если ученик захочет отблагодарить преподавателей, то он сможет сделать это по своему усмотрению и доходам.



**Юрий Исламов**  
Эзотерик,  
практикующий  
маг

Считаю открытие т. университет полной номерностью. Посмотрю, что сейчас происходит, сколько людей увлечется рассказами о Гарри Поттере и другими подобными историями. Конечно, обучение магии востребовано и должно проводиться. Я считаю, что магии можно обучиться каждый. Этого надо только желание. Ведь тот, кто поступает в университет, наверняка уже имеет большое желание обучиться и веру в возможность обладать теми способностями. Думаю, такие университеты должны быть не только в Москве, но и по всей стране.

ивно обсуждается  
о создании российского  
«вартса» с курсами  
политиков и бизнесменов  
агической защите. В Роспатент  
подана заявка на его открытие.

Подпи-  
Евге-  
Воро-  
veche

**Книжная**



8p.20к.



М. Ц. РОБЕРТ-  
НИКУ

ХИМИЯ  
И ТЕХНОЛОГИЯ  
ХИМИКО-  
ФАРМАЦЕВ-  
ТИЧЕСКИХ  
ПРЕПАРАТОВ